

**Vergleichende morphometrische Untersuchungen
an hyperthyreoten endemischen Strumen
unter besonderer Berücksichtigung der
klinischen Befunde und präoperativen Therapie**

Edgar Vogel

1980

Aus dem Pathologischen Institut der Friedrich-Schiller-
Universität Jena

(Direktor: Prof. Dr. sc. med. F. Bolck)

Vergleichende morphometrische Untersuchungen an hyper-
thyreoten endemischen Strumen unter besonderer Berück-
sichtigung der klinischen Befunde und präoperativen
Therapie.

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors des Wissenschaftszweiges an der
Medizinischen Fakultät des Wissenschaftlichen Rates
der Friedrich-Schiller-Universität Jena



vorgelegt von

Edgar Vogel

geb. am: 21. 08. 1946

in: Greiz

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Eder

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 5. 1980



Table of Contents

1. Preface and Acknowledgments	1
2. Introduction and Chapter I: The First Part of the Book	2
3. Chapter I: The First Part of the Book	3
4. Chapter II: The Second Part of the Book	4
5. Chapter III: The Third Part of the Book	5
6. Chapter IV: The Fourth Part of the Book	6
7. Chapter V: The Fifth Part of the Book	7
8. Chapter VI: The Sixth Part of the Book	8
9. Chapter VII: The Seventh Part of the Book	9
10. Chapter VIII: The Eighth Part of the Book	10
11. Chapter IX: The Ninth Part of the Book	11
12. Chapter X: The Tenth Part of the Book	12
13. Chapter XI: The Eleventh Part of the Book	13
14. Chapter XII: The Twelfth Part of the Book	14
15. Chapter XIII: The Thirteenth Part of the Book	15
16. Chapter XIV: The Fourteenth Part of the Book	16
17. Chapter XV: The Fifteenth Part of the Book	17
18. Chapter XVI: The Sixteenth Part of the Book	18
19. Chapter XVII: The Seventeenth Part of the Book	19
20. Chapter XVIII: The Eighteenth Part of the Book	20
21. Chapter XIX: The Nineteenth Part of the Book	21
22. Chapter XX: The Twentieth Part of the Book	22
23. Chapter XXI: The Twenty-first Part of the Book	23
24. Chapter XXII: The Twenty-second Part of the Book	24
25. Chapter XXIII: The Twenty-third Part of the Book	25
26. Chapter XXIV: The Twenty-fourth Part of the Book	26
27. Chapter XXV: The Twenty-fifth Part of the Book	27
28. Chapter XXVI: The Twenty-sixth Part of the Book	28
29. Chapter XXVII: The Twenty-seventh Part of the Book	29
30. Chapter XXVIII: The Twenty-eighth Part of the Book	30
31. Chapter XXIX: The Twenty-ninth Part of the Book	31
32. Chapter XXX: The Thirtieth Part of the Book	32
33. Chapter XXXI: The Thirty-first Part of the Book	33
34. Chapter XXXII: The Thirty-second Part of the Book	34
35. Chapter XXXIII: The Thirty-third Part of the Book	35
36. Chapter XXXIV: The Thirty-fourth Part of the Book	36
37. Chapter XXXV: The Thirty-fifth Part of the Book	37
38. Chapter XXXVI: The Thirty-sixth Part of the Book	38
39. Chapter XXXVII: The Thirty-seventh Part of the Book	39
40. Chapter XXXVIII: The Thirty-eighth Part of the Book	40
41. Chapter XXXIX: The Thirty-ninth Part of the Book	41
42. Chapter XL: The Fortieth Part of the Book	42
43. Chapter XLI: The Forty-first Part of the Book	43
44. Chapter XLII: The Forty-second Part of the Book	44
45. Chapter XLIII: The Forty-third Part of the Book	45
46. Chapter XLIV: The Forty-fourth Part of the Book	46
47. Chapter XLV: The Forty-fifth Part of the Book	47
48. Chapter XLVI: The Forty-sixth Part of the Book	48
49. Chapter XLVII: The Forty-seventh Part of the Book	49
50. Chapter XLVIII: The Forty-eighth Part of the Book	50
51. Chapter XLIX: The Forty-ninth Part of the Book	51
52. Chapter L: The Fiftieth Part of the Book	52
53. Chapter LI: The Fifty-first Part of the Book	53
54. Chapter LII: The Fifty-second Part of the Book	54
55. Chapter LIII: The Fifty-third Part of the Book	55
56. Chapter LIV: The Fifty-fourth Part of the Book	56
57. Chapter LV: The Fifty-fifth Part of the Book	57
58. Chapter LVI: The Fifty-sixth Part of the Book	58
59. Chapter LVII: The Fifty-seventh Part of the Book	59
60. Chapter LVIII: The Fifty-eighth Part of the Book	60
61. Chapter LIX: The Fifty-ninth Part of the Book	61
62. Chapter LX: The Sixtieth Part of the Book	62
63. Chapter LXI: The Sixty-first Part of the Book	63
64. Chapter LXII: The Sixty-second Part of the Book	64
65. Chapter LXIII: The Sixty-third Part of the Book	65
66. Chapter LXIV: The Sixty-fourth Part of the Book	66
67. Chapter LXV: The Sixty-fifth Part of the Book	67
68. Chapter LXVI: The Sixty-sixth Part of the Book	68
69. Chapter LXVII: The Sixty-seventh Part of the Book	69
70. Chapter LXVIII: The Sixty-eighth Part of the Book	70
71. Chapter LXIX: The Sixty-ninth Part of the Book	71
72. Chapter LXX: The Seventieth Part of the Book	72
73. Chapter LXXI: The Seventy-first Part of the Book	73
74. Chapter LXXII: The Seventy-second Part of the Book	74
75. Chapter LXXIII: The Seventy-third Part of the Book	75
76. Chapter LXXIV: The Seventy-fourth Part of the Book	76
77. Chapter LXXV: The Seventy-fifth Part of the Book	77
78. Chapter LXXVI: The Seventy-sixth Part of the Book	78
79. Chapter LXXVII: The Seventy-seventh Part of the Book	79
80. Chapter LXXVIII: The Seventy-eighth Part of the Book	80
81. Chapter LXXIX: The Seventy-ninth Part of the Book	81
82. Chapter LXXX: The Eightieth Part of the Book	82
83. Chapter LXXXI: The Eighty-first Part of the Book	83
84. Chapter LXXXII: The Eighty-second Part of the Book	84
85. Chapter LXXXIII: The Eighty-third Part of the Book	85
86. Chapter LXXXIV: The Eighty-fourth Part of the Book	86
87. Chapter LXXXV: The Eighty-fifth Part of the Book	87
88. Chapter LXXXVI: The Eighty-sixth Part of the Book	88
89. Chapter LXXXVII: The Eighty-seventh Part of the Book	89
90. Chapter LXXXVIII: The Eighty-eighth Part of the Book	90
91. Chapter LXXXIX: The Eighty-ninth Part of the Book	91
92. Chapter LXXX: The Ninetieth Part of the Book	92
93. Chapter LXXXI: The Ninety-first Part of the Book	93
94. Chapter LXXXII: The Ninety-second Part of the Book	94
95. Chapter LXXXIII: The Ninety-third Part of the Book	95
96. Chapter LXXXIV: The Ninety-fourth Part of the Book	96
97. Chapter LXXXV: The Ninety-fifth Part of the Book	97
98. Chapter LXXXVI: The Ninety-sixth Part of the Book	98
99. Chapter LXXXVII: The Ninety-seventh Part of the Book	99
100. Chapter LXXXVIII: The Ninety-eighth Part of the Book	100
101. Chapter LXXXIX: The Ninety-ninth Part of the Book	101
102. Chapter LXXX: The Tenth Part of the Book	102

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung und Problemstellung	5
2. Funktion und Regulation der Schilddrüsentätigkeit	10
2.1. Hormonproduktion	10
2.2. Schilddrüsenregulation	12
2.2.1 Normale Hormonregulation	12
2.2.2 Hormonregulation bei Hyperthyreose	17
3. Einteilung und Pathophysiologie der Schilddrüsenerkrankungen	31
3.1. Euthyreose (blande Struma)	31
3.1.1. endemisch euthyreote Struma	31
3.1.2. Jodfehlverwertung	33
3.2. Hypothyreose	36
3.3. Hyperthyreose	38
3.4. Schilddrüsenentzündungen	42
3.5. Schilddrüsentumoren	44
4. Morphometrie	49
4.1. Allgemeines	49
4.2. Stereologie	52
5. Klinisch-morphologische Untersuchungen	53
5.1. Material und Methode	53
5.1.1. Klinische Untersuchungen	53
5.1.2. Morphometrische Untersuchungen	53
5.2. Meß- und Zählverfahren	57
5.3. Ergebnisse	60
5.3.1. Klinische Befunde	60
5.3.2. Morphometrische Befunde	79
6. Diskussion	96
7. Zusammenfassung	109
8. Materialanhang	111
8.1. Normalschilddrüsen (Obduktionsgut)	111
8.2. Endemisch euthyreote Struma	112
8.3. Struma hyperthyreotica	113
9. Literatur	116

Abkürzungen:

C-Zellen	Calcitoninproduzierende Zellen
EPF (EPS)	Exophthalmusproduzierender Faktor (exophthalmusproduzierende Substanz)
EZR	Extrazellulärer Raum
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
^{127}J	inaktives Jod, stabiles Jod
^{131}J	Jodisotop (Radiojod)
LATS	Long Acting Thyroid Stimulator
NBEI	Non Butanol Extractable Jodine (pathologische körpereigene jodhaltige Proteine)
PBJ	proteingebundenes Jod
RIA	Radio-immune-assay
SD	Schilddrüse
SDH	Schilddrüsenhormon
T_1	Monojodthyronin
T_2	Dijodthyronin
T_3	Trijodthyronin
T_4	Tetrajodthyronin (l-Thyroxin)
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TBP	Thyroxinbindendes Protein
TBPA	Thyroxinbindendes Praealbumin
TRH (TRF)	Thyrotropin Releasing Hormone (Thyrotropin Releasing Factor)
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (Thyreotropes Hormon)

1. Einleitung

Eine Analyse der Arbeitsgruppe "Schilddrüsenerkrankungen" in der Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der DDR aus dem Jahre 1970 ergibt, daß bei den Versicherten der SV/FDGB im Gesamtgebiet der DDR mehr Arbeitstage wegen einer Schilddrüsenerkrankung ausfallen als zum Beispiel wegen eines Diabetes mellitus [RENG, 1974 (116)]. In Abhängigkeit von der "geologischen Pathologie" [H. PFUGLER, 1937 (136)] schwanken die Morbiditätsziffern erheblich. So ergibt zum Beispiel eine Musterungskartei von 5,4 Millionen Wehrpflichtigen der BRD aus dem Jahre 1974 eine durchschnittliche Kropffrequenz von 15,3 %, wobei die Zahlen von 4 % an der Nord- und Ostseeküste bis 32 % in Bayern differieren [HORSTER und Mitarb. 1975 (80)]. Ausgesprochene Kropfdörfer finden sich vor allem auch im deutschen Mittelgebirge (109). Als Kropfendemiegebiete der DDR werden der Thüringer Wald, die Rhön, das Vogtland, der nördliche Teil des Erzgebirges und das Gebiet zwischen Wilhelm-Pleick-Stadt, Guben und Cottbus angesehen (201). So leiden 228 von 10 000 schulpflichtigen Kindern (2,3 %) im Bezirk Suhl an einer behandlungsbedürftigen Schilddrüsenvergrößerung, während im Gesamtgebiet der DDR, bezogen auf die gleiche Altersgruppe, nur in etwa 1 % eine Struma diagnostiziert wird. Darüberhinaus steigt mit zunehmendem Alter etwa bis zum 50. Lebensjahr die Zahl der Erkrankungen (204).

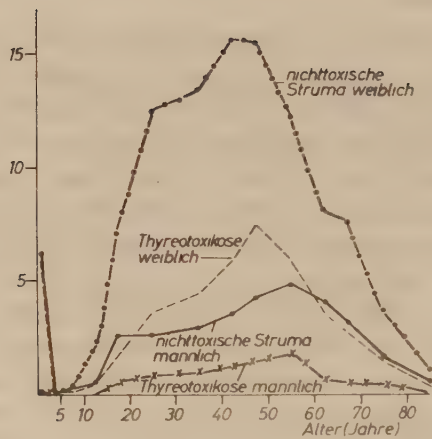


Abb. 1: Stationäre Abgänge infolge nichttoxischer Struma und Thyreotoxikose je 10 000 der Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts in der DDR (1970) (Nach KECK, RADETZKY, THIELE und WINTER 1974)

Funktionsänderungen der Schilddrüse gehen nicht immer mit der Entwicklung einer Struma einher; umgekehrt ist aber jeder Kropf Ausdruck einer regulatorischen Anpassung an eine Störung des bio-kybernetischen Regelmechanismus zwischen Thyreidea, Hypophyse, Hypothalamus und übergeordneten Zentren des Cortex (10, 97, 141). So lassen sich nach einer Klassifikation der Schilddrüsenerkrankungen von KLEIN und Mitarb. [1971 (96)] mit konventionellen diagnostischen Methoden mehr als fünfzig Erkrankungen der Schilddrüse unterscheiden (96, 158). Das Auftreten von Thyreotoxikosen in Endemiegebieten ist relativ selten; hier überwiegt der euthyreote endemische Knotenkropf (30, 53, 90, 96, 116, 117, 144, 189), der allerdings nach längerem Bestehen in etwa 10 % in einen hyperthyreoten Funktionszustand übergehen kann (sog. "sekundär toxische Struma") (11, 38, 102, 116, 127, 181). Trotz zahlreicher prophylaktischer und

therapeutischer Erfolge ist das Auftreten einer Struma mit Hyperthyreose in den letzten Jahren ständig häufiger geworden (53, 204); dafür werden neben einer wesentlich verbesserten Diagnostik vor allem iatrogene (45, 91, 94, 107, 138, 133, 155, 157, 158, 180) und zivilisatorische Einflüsse verantwortlich gemacht (53, 141, 151, 116). So rangiert die Hyperthyreose heute nach der euthyreoten Struma an zweiter Stelle aller Schilddrüsenerkrankungen und stellt nach dem Diabetes mellitus die häufigste Endokrinopathie überhaupt dar (10, 33, 141, 164), während durch steigenden Lebensstandard und damit einhergehender Verbesserung der Ernährungslage und weniger durch Verbreitung der Jodprophylaxe die Morbidität endemisch euthyreoter Strumen weiter abnimmt (118).

Auf die noch ungelöste Problematik der Schilddrüsenerkrankungen weisen die in den letzten Jahren zahlreichen gewordenen Veröffentlichungen hin [Zusammenfassung bei MENG, "Schilddrüsenerkrankungen" 1974 (116)]. Die meisten der Bemühungen konzentrieren sich auf die Klärung ätiopathologischer Zusammenhänge des Hormonmetabolismus der Schilddrüse, insbesondere bei der Hyperthyreose. Experimentelle Untersuchungen sowie radioimmunologische Bestimmungen von Hormonfraktionen am Menschen gewinnen zunehmend an Bedeutung. Nicht zuletzt führte die Verfeinerung und routinemäßige Durchführung der Radiojoddagnostik zu einer Reihe diagnostischer in-vivo und in-vitro Verfahren, die derzeit allerdings nur an großen Kliniken mit Spezialabteilungen durchführbar sind.

Neben der klinischen und labortechnischen Diagnostik von Funktionsstörungen liefert der morphologische Befund der Schilddrüse wichtige zusätzliche, häufig sogar entscheidende Informationen. Nicht selten beobachtet man allerdings bei einem Vergleich der klinisch diagnostizierten Funktion

(Hypothyreose, Euthyreose, Hyperthyreose) mit der morphologischen Struktur deutliche Unterschiede. Auf diese Diskrepanz zwischen klinischer Diagnose und histologischem Befund hatte schon BEYKIRCH 1926 (8) neben zahlreichen anderen Autoren (9, 28, 29, 55, 65, 82, 90, 116, 127, 134, 165, 189) hingewiesen.

Als mögliche Ursache dieser widersprechenden Ergebnisse konnte in tierexperimentellen Untersuchungen eine zeitliche Abhängigkeit zwischen meßbarer Drüsenfunktion und Strukturänderungen der Zelle verantwortlich gemacht werden (146, 147, 148, 149, 207). So sind nach ZIMMERMANN und EMRICH [1970 (207)] morphologische Veränderungen der Schilddrüse erst um Tage bis Wochen nach den schnell einsetzenden biochemischen Zelleistungen lichtoptisch sichtbar.

Weiterhin kann eine unterschiedliche präoperative Therapie hyperthyreoter Strumen das morphologische Bild im histologischen Schnitt der Operationspräparate wesentlich beeinflussen. Entsprechende Untersuchungsergebnisse finden sich bei KRACHT und BANSI [1951 (98)], STEINHÄUSER [1961 (165)], GRIGORIEV und Mitarb. [1967 (55)], EGGEN und SELJEDID [1973 (28)] sowie YOUNG und Mitarb. [1975 (206)].

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, diese Diskrepanz zwischen Struktur und Funktion der Schilddrüse zu überprüfen. Im einzelnen interessieren:

- die Beziehung zwischen Strumagröße, Entwicklungszeit, Methimazoltherapie, Trachealstenosierung und histologischem Befund,
- die Korrelation des histologischen Befundes der operierten Struma mit den klinischen Daten zur Funktion,
- Die Beeinflussung der Struktur durch die medikamentöse Therapie mit Methimazol^D und Lugol'scher Lösung.

Nach einer einführenden Schilderung der normalen Schilddrüsenregulation und Klassifizierung der Schilddrüsenerkrankungen folgt an Hand der Literatur ein Überblick über die derzeitigen Kenntnisse zur Pathogenese der Hyperthyreose. Mit Hilfe der Morphometrie wird der Aussagewert histologischer Strukturkriterien für Hyperfunktion der Schilddrüse geprüft und die Ergebnisse dem klinischen Ausgangsmaterial sowie der unterschiedlichen präoperativen Therapie mit Methimazol^o bzw. Jod (Lugol'sche Lösung) gegenübergestellt. Damit soll eine Aussage zur Übereinstimmung funktioneller und morphologischer Daten erreicht werden.

2. Funktion und Regulation der Schilddrüsentätigkeit

2.1. Hormonproduktion

Die Schilddrüse bildet drei verschiedene Hormone: Thyroxin (T_4), Trijodthyronin (T_3) und das Calcitonin. Letzteres ist Gegenspieler des Parathormons und gewährleistet die Kalziumhomöostase; es wird in den sogenannten C-Zellen der Schilddrüse produziert.

Zwei verschiedene Vorgänge repräsentieren die funktionelle Leistung der Schilddrüse: die Sekretion und die Resorption. Beide sind an die Funktionseinheit der Follikel epithelzellen (Thyreozyten) und des eingeschlossenen kolloidgefüllten Hohlraumes, die zusammen den Schilddrüsenfollikel bilden, gebunden und für die Biosynthese der Schilddrüsenhormone verantwortlich. Daneben dient das Kolloid auch als Hormon- und Jodreservoir. Zur Synthese und Sekretion der jodhaltigen Schilddrüsenhormone laufen in der Follikelzelle im wesentlichen drei Stoffwechselprozesse ab (161):

- die Synthese spezifischer Schilddrüsenproteine, speziell des Thyreoglobulins,
- die Aufnahme (Jodination) und der Einbau (Jodisation) von Jod zu Mono- und Dijodtyrosin (T_1 und T_2) als Vorstufe der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) (Kondensation) und
- die Proteolyse von Jodproteinen und Abgabe des Schilddrüsenhormons in das Blut (Hormoninkretion) mit Koppelung an thyroxinbindende Proteine (TBP).

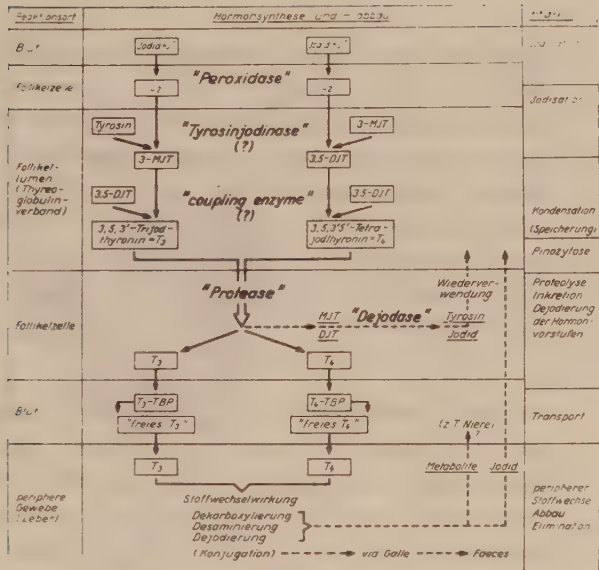


Abb. 2: Schematische Darstellung der Hormonsynthese, des Hormontransportes und des Abbaues in der Körperperipherie (aus MENG 1974).

Über den prozentualen Anteil der Hormonfraktionen T₃ und T₄ liegen in der Literatur unterschiedliche Mitteilungen vor (10, 13, 19, 30, 43, 54, 100, 109, 124, 140, 145, 170, 180, 197). Zahlreiche Autoren halten eine alleinige Synthese von T₄ für möglich, das als "Prohormon" der Bildung des biologisch aktiveren T₃ dient (periphere Konversion) (13, 35, 43, 69, 70, 72, 128, 129, 150, 170, 197).

Im Blut sind die Schilddrüsenhormone an spezifische Trägerproteine gebunden (sogenannte "Transthyronine"), die eine unterschiedliche Bindungsfähigkeit und -tendenz besitzen. 70 % der Hormone (T₄ und T₃) werden von "thyroxinbindenden Globulin" (thyroxinbinding globulin, TBG) aufgenommen. Das "thyroxinbindende Präalbumin" (thyroxinbinding prealbumin, TBPA) transportiert 20 % des Thyroxins, aber kein T₃, 10 % der Hormone werden von Albumin gebunden (128). Nur ein sehr geringer Anteil (1/2000 des Gesamtthyroxins) liegt als "freies Hormon" ("dissoziiertes T₄") vor, wobei der

T_3 -Anteil des freien Hormons am Gesamt- T_3 etwa 15-mal höher ist als beim T_4 (116).

Neben zahlreichen Partialeffekten besteht die wesentlichste Funktion der Schilddrüsenhormone in einer allgemeinen Stoffwechselsteigerung, wodurch es zur Beeinflussung praktisch aller Zellen und letztlich auch zu einer erhöhten Umsatzrate im Kohlenhydrat-, Fett-, Eiweiß-, Mineral- und Wasserhaushalt kommt (SUNDERMANN und NITSCHKE 1971) (169) .

Im Gewebe werden T_3 und T_4 dejodiert, desaminiert und dekarboxyliert und ihre Metaboliten an Schwefel- und Glukuronsäure gebunden und durch Leber und Nieren ausgeschieden. Aus dem Darm erfolgt eine teilweise Rückresorption, so daß ein enterohepatischer Kreislauf entsteht und das Jod erneut verwertet werden kann (SCHNEIDER 1968) (156).

2.2. Schilddrüsenregulation

2.2.1. Normale Hormonregulation

Wie bei allen endokrinen Drüsen wird auch die Funktion der Schilddrüse durch einen sehr empfindlichen "Rückkopplungsmechanismus" reguliert. Gemeinsam mit dem endokrinen System spielt dabei das Nervensystem eine koordinierende und integrierende Rolle. So unterliegt die Hypophyse als übergeordnetes steuerndes Organ über eine Reihe getrennter Hormonsysteme einer kortikalen und hypothalamischen Beeinflussung (Abb. 3 und 4).

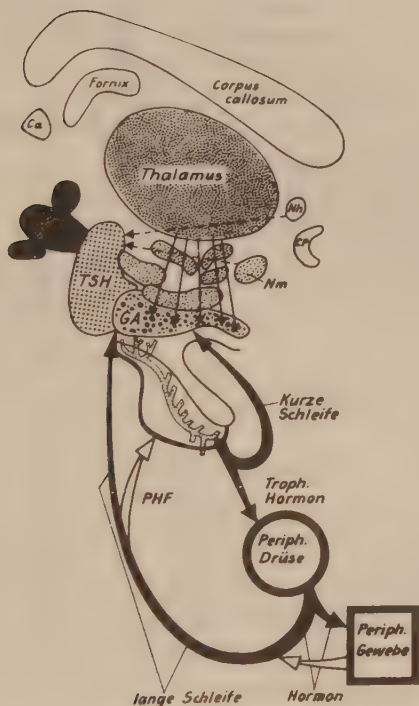


Abb. 3: Schema der hypothalamischen Relais mit den für die hormonale Steuerung wichtigsten Verbindungen im Sagittalschnitt.
 Ca = Commissura anterior; Cp = Commissura posterior;
 Nh = Nucl. habenulae (mittlerer); Nm = Nuclei corporis mamillaris; PHF = Rückkopplung der Hormone von den peripheren Drüsen zur Hypophyse;
 GA = Gonadotropin- und ACTH-"releasing area";
 TSH = Thyreotropin-"releasing area"
 (In Abänderung nach SUNDERMANN und NITSCHKE 1971).

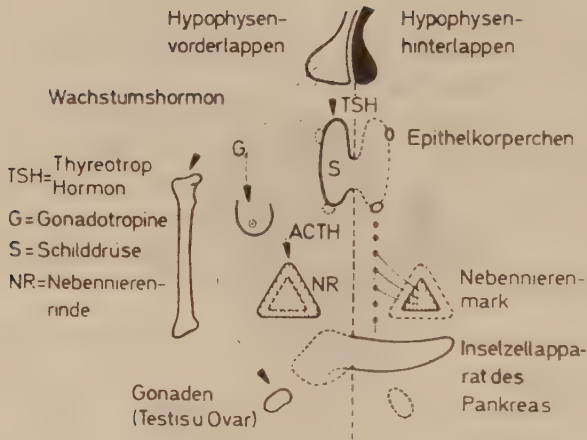


Abb. 4: Die auf der linken Seite dargestellten Drüsen sind: der HVL und die von ihm abhängigen Erfolgsorgane. Rechts sind der HHL und die nicht vom HVL abhängigen Drüsen eingezeichnet (aus WELLS, KYLE, IRMER und KOSLOWSKI nach WELBOURN und SELLWOOD 1972).

Die wesentlichsten Faktoren zur Steuerung der Schilddrüsentätigkeit sind:

- die Schilddrüse selbst als Hormonlieferant,
- der Hypophysenvorderlappen mit der TSH-Produktion (thyreotropes Hormon),
- der Hypothalamus mit der Sekretion des TRH (Thyreotropin releasing hormone),
- der Bluthormonspiegel, speziell die Konzentration der "freien Hormone"
- und der "periphere Hormonsog" (Umsatz, Bedarf der Gewebe).

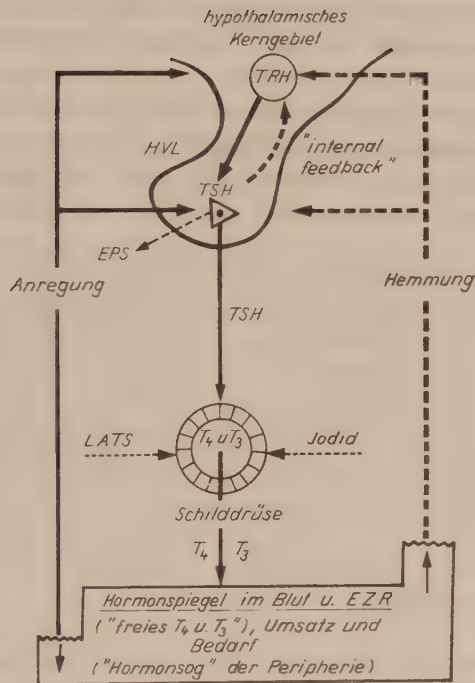


Abb. 5: Regulation der Schilddrüsentätigkeit.
Verknüpfung der wichtigsten Stellglieder
und Schaltstellen des Regelsystems,
EZR = Extrazellularraum (aus MENG 1974).

Der Regelkreis paßt die Schilddrüsenhormonproduktion und -abgabe dem unterschiedlichen Bedarf und Verbrauch des Stoffwechsels (peripherer Hormonsog) an, so daß eine funktionsgerechte Stoffwechsellage resultiert (Abb. 5). Der absinkende Hormonspiegel (Stellglied = freies Hormon") führt zu einer vermehrten TRH- und TSH-Sekretion, die durch die ausgeschütteten Hormonmengen ihrerseits wieder adäquat gehemmt wird (negativer Rückkoppelungsmechanismus).

EPF (EPS) und IATS werden nur unter pathologischen Bedingungen im Blut gefunden. EPS ist dem TSH verwandt und wird für die endokrine Ophthalmopathie verantwortlich gemacht.

LATS stimuliert und prolongiert direkt die Schilddrüse unter Umgehung der Hypophyse; es wird wahrscheinlich im lymphatischen Gewebe gebildet und als Antikörper aufgefaßt (Gammaglobulinstruktur) [MENG 1974 (116)].

Das Thyreoiden-stimulierende Hormon (TSH) wirkt tiefgreifend auf die gesamte Hormonsynthese der Schilddrüse. Es beschleunigt die Jodaufnahme, die organische Bindung und Hydrolyse des gespeicherten Jodthyreoglobulins sowie die Abgabe des Thyroxins in das Blut.

Während die biochemischen Vorgänge innerhalb von Minuten bis Stunden ablaufen, folgen morphologische Veränderungen erst nach mehr als 24 Stunden (Vergrößerung der Azinuszellen und der Zellkerne sowie Verflüssigung des Kolloids) [ZIMMERMANN und EMBRICH, 1970 (207), WELBOURN und SELLWOOD, 1972 (195)].

Die zwischen Hypophyse und Schilddrüse bestehenden Wechselwirkungen zeigen sich zum Beispiel dadurch, daß nach Hypophysektomie eine Schilddrüsenatrophie entsteht und umgekehrt durch fortgesetzte Zufuhr von Schilddrüsenhormonen eine Hemmung der Hypophyse ausgelöst wird, die in schweren Fällen eine Atrophie der Schilddrüse zur Folge haben kann. Man nimmt an, daß das thyreotrope Hormon der Hypophyse zwei weitere Komponenten enthält: eine an die Unversehrtheit des Hypothalamus gebundene Fraktion, die das Wachstum der Schilddrüsenzellen anregt, sowie einen den Jodstoffwechsel der Schilddrüse regulierenden Faktor, der unabhängig vom Hypothalamus ist [BLACKBURN, 1972 (11)].

2.2.2. Hormonregulation bei Hyperthyreose

Die Pathogenese der Hyperthyreose ist auch heute noch nicht hinreichend geklärt. Für das autonome Adenom ist eine primär an die Schilddrüse gebundene Eigenfunktion nachgewiesen, während das restliche Drüsenparenchym einer normalen hypothalamisch-hypophysären Regulation unterliegt. Jedoch sind autonome Adenome nicht immer "toxisch", d.h. Ursache einer Hyperthyreose. Durch Szintigraphie in Kombination mit TSH-Stimulation ist nachweisbar, inwieweit das perinoduläre Schilddrüsengewebe ("VL-Regulation") noch hormonaktiv ist oder nicht (kompensiertes und de-kompensiertes autonomes Adenom) (116, 119). Pathogenetisch läßt sich entweder ein unkoordiniertes autonomes Tumorstadium oder eine autonome Knotenbildung unter dem ständigen TSH-Reiz bei bestehender Jodmangelstruma vermuten (101). Bei hyperthyreoten autonomen Adenomen werden keine endokrine Ophthalmopathie, prätibiale Dermopathie oder Akropachie gefunden.

Die durch TSH-Überproduktion oder TSH-ähnliche Aktivitäten ausgelösten hyperthyreoten Funktionszustände, .B. bei Hypophysenvorderlappen-Adenomen oder paraneoplastischen Syndromen lassen annehmen, daß auch die Hyperthyreose durch eine vermehrte TSH-Produktion bei Ausfall der hypophysären Rückkoppelung zustande kommen könnte. Die hyperthyreoseähnlichen Zustände, einschließlich eines Exophthalmus, nach Gabe von tierischen Hypophysenextrakten sowie die fehlende Hemmung der hyperthyreoten Schilddrüsenfunktion durch hohe Hormongaben scheinen eine solche Vorstellung zu rechtfertigen (33). Neuere Befunde (83, 84, 106, 172, 178, 184, 186, 188, 189) sprechen gegen eine gesteigerte Thyreotropinsekretion. Über die veränderten Verhältnisse der Schilddrüsenregulation bei Hyperthyreose gegenüber der physiologischen Steuerung informiert Abb. 6.

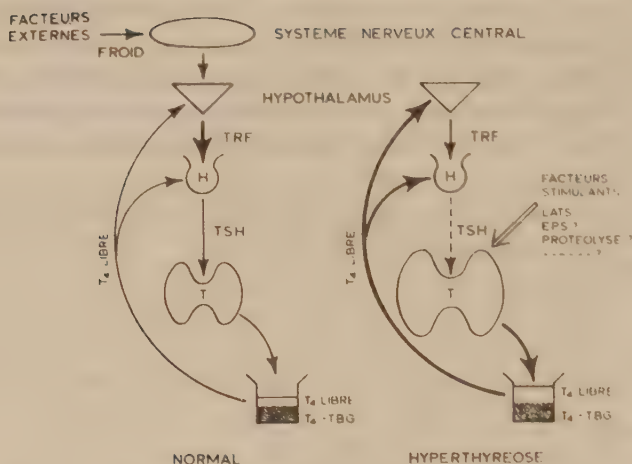


Abb. 6: Neurohumorale Regulation bei Eu- und Hyperthyreose (aus LEMARCHAND-BERAUD, VANNOTTI et GRIESSEN 1967)

WAGNER und Mitarb. [1971 (188)] sowie VOSBERG und Mitarb. [1971 (186)] fanden bei Patienten mit Hyperthyreose entgegen den Hypothyreosen im Normbereich liegende TSH-Serumwerte (Abb. 7 und 8). Nach intravenöser Gabe von synthetischem TRH konnte bei 35 untersuchten Patienten mit Hyperthyreose kein Anstieg der TSH-Titer im Serum nachgewiesen werden (Abb. 8). Auch bei sieben hyperthyreoten Patienten mit endokriner Ophthalmopathie war nach TRH-Gabe keine Veränderung der TSH-Spiegel im Serum zu beobachten. (188).

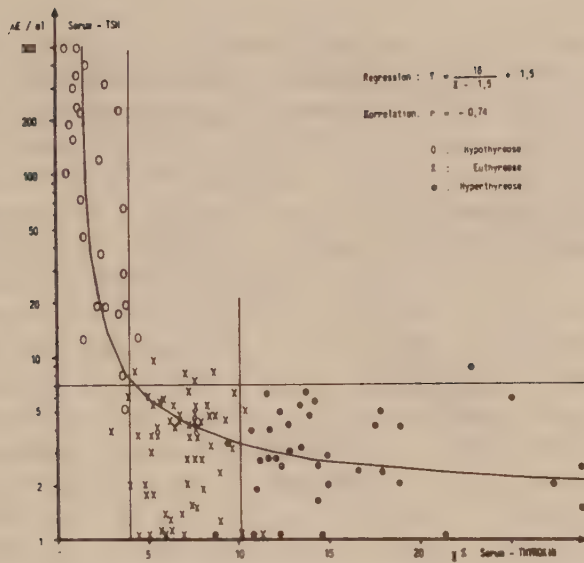


Abb. 7: Korrelation von Serum-Thyroxin- und Serum-TSH-Spiegel bei verschiedenen Funktionszuständen der Schilddrüse (aus VOSBERG, HRUBESCH, BÖCKEL und WAGNER 1971).

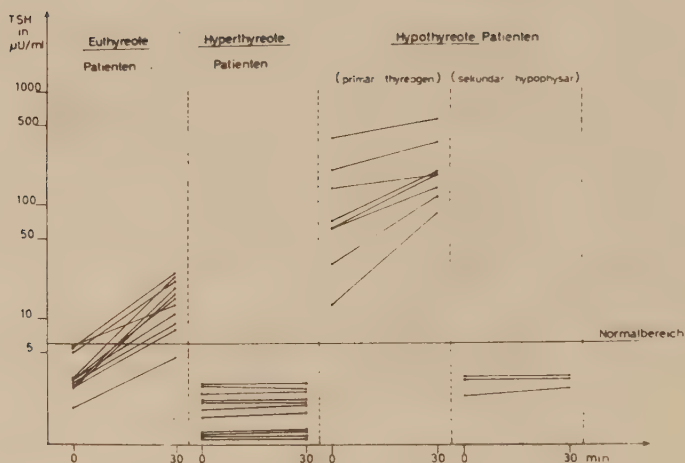


Abb. 8: TSH-Spiegel im Serum vor und 30 Minuten nach i.v. Applikation von 500 µg Thyreotropin-Releasing-Hormon (aus WAGNER, HRUBESCH, BÖCKEL, VOSBERG und JUNGE-HÜLSING 1971).

Während zahlreiche Autoren (Übersicht bei 88 und 202) eine exophthalmogene Aktivität isolierten Thyreotropins (TSH) annehmen, fanden LIAO et al. (1971) (58) sowie WINAND und KOHN (1977/71) (203) an Rinderhypophysenextrakten eine dissoziierte Wirkung des TSH mit thyreogener und exophthalmogener (EPF) Aktivität. Nach JÜRGENS [1973 (88)] hat isoliertes TSH beim Menschen jedoch keine exophthalmogene Komponente.

Auch nach TSH-Stimulation durch Gabe von TRH fanden WILDMELSTER und HORSTER [1971 (202)] bei Goldfischen, gemessen an der Interocornealdistanz, keine exophthalmogene Wirkung. Den Grund sehen diese Autoren darin, daß das hypothalamische Releasing-hormon selbst keine exophthalmogene Aktivität aufweist und nur das normal wirksame TSH und nicht dessen Vorstufen (EPS) freisetzt. Nach HORSTER [1967 (78)] sollen diese Vorstufen nur unter pathologischen Bedingungen freigesetzt und bei der Hyperthyreose im Rahmen eines Shift-Mechanismus vermehrt gebildet werden, d.h. die Zurückdrängung des TSH durch den erhöhten Bluthormonspiegel bei der Hyperthyreose begünstigt eine Fehlsekretion von EPS. So stellt bei der endokrinen Ophthalmopathie in Verbindung mit Hyperthyreose die Beseitigung der Schilddrüsen-Überfunktion die bisher wirkungsvollste Maßnahme zur Besserung der Augensymptome dar. Allerdings weist die in einer Reihe von Fällen zu beobachtende Diskordanz zwischen Hyperthyreose und Augenbefund wie auch das Vorkommen einer endokrinen Ophthalmopathie ohne Schilddrüsen-Überfunktion darauf hin, daß ihre Pathogenese nicht mit jener der Hyperthyreose identisch ist. Über eine mögliche Korrelation von LATS mit den Augensymptomen finden sich in der Literatur nur widersprechende Angaben (Übersicht bei 33).

Über die Bedeutung des LATS für die Pathogenese der Hyperthyreose nennen EMRICH und von zur MÜHLEN [1967 (33)] drei wesentliche Befunde:

- Er besitzt eine dem TSH ähnliche stimulierende Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion;
- sein Vorkommen im Blutplasma hyperthyreoter Patienten ist häufiger als bei anderen Schilddrüsenerkrankungen und bei normaler Schilddrüsenfunktion;
- er findet sich im Blut konnatal hyperthyreoter Kinder von Müttern mit Schilddrüsenüberfunktion.

Ausgehend von der Annahme, daß LATS bei der Pathogenese der Hyperthyreose eine kausale Rolle spielt und nicht eine Folge oder Begleitreaktion der Erkrankung darstellt, wie HORSTER und Mitarb. [1967 (81)] annehmen, stellten EMRICH und von zur MÜHLEN folgende Arbeitshypothese mit einer völlig neuen Vorstellung einer genregulierten Pathogenese der Schilddrüsenüberfunktion auf (Abb. 9). Sie stützen sich dabei auf das von JAKOB und MONOD [1961 (83, 84)] entwickelte molekularbiologische Modell der Syntheseregulation genetisch determinierter Enzyme, nach welchem angenommen wird, "daß die Information zur Bildung von Enzymen in zwei Genarten lokalisiert ist, dem Operatorgen mit zugehörigen Strukturgenen, die eine als Operon bezeichnete Einheit bilden. Das Wirksamwerden der genetischen Information zur Enzymsynthese (Transcription) wird über ein weiteres, sogenanntes Regulatorgen mit Hilfe eines von ihm produzierten Repressors (wahrscheinlich ein Protein) so lange blockiert, bis dieser durch einen Effektor inaktiviert wird. In vielen Fällen ist der Effektor ein Endprodukt der von den induzierten Enzymen katalysierten Reaktionsfolge. Die Aufhebung der Blockade bzw. ihre Restitution erfolgt quantitativ in Abhängigkeit von der Konzentration des Effektors. Es besteht somit eine negative Rückkopplung." Analog gilt

für die Synthese von Schilddrüsenhormonen, daß die Information zur Bildung der notwendigen Enzyme im sogenannten Operon liegt, das durch ein von dem Regulatorgen gebildeten Repressor solange blockiert wird, bis dieser durch einen Effektor (hier TSH) inaktiviert wird. Im Falle des Auftretens von LATS als Antikörper gegen das Repressorprotein, wird je nach dem Ausmaß der Antigen-Antikörperreaktion und damit der Inaktivierung des Repressors ohne TSH-Blockade die Schilddrüsenhormonsynthese freigegeben. Die einsetzende überschießende Hormonproduktion hemmt über den Rückkopplungsmechanismus die TSH-Produktion in der Hypophyse, wird aber unter dem Einfluß von LATS weiter aufrechterhalten.

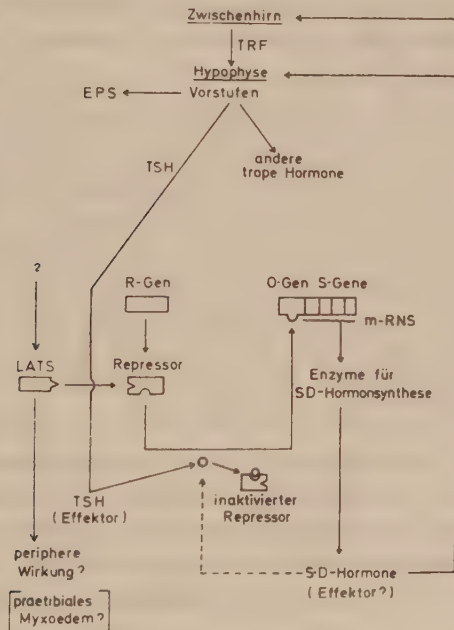


Abb. 9: Schematische Darstellung des Modells zur Pathogenese der Schilddrüsenüberfunktion nach EMRICH und VON ZUR MÜHLEN 1967 (Erklärung siehe Text).

Nach diesem hypothetischen, pathogenetischen Prinzip der Hyperthyreose lassen sich die eher erniedrigten bis normalen TSH-Werte als auch der intakte Rückkopplungsmechanismus bei Hyperthyreose erklären (Suppressierbarkeit der Schilddrüse als diagnostische Methode, TSH- oder TRH-Test)(73, 95, 185, 186, 198).

Von ADAMS, KENNEDY und STEWART [1974 (1)] wurde kürzlich über das Vorkommen eines LATS-protector" (species-specific human thyroid-stimulating autoantibody) bei diffuser hyperthyreoter Struma berichtet. Nur bei 15 der 50 untersuchten Patienten ließ sich LATS nachweisen. LATS-protector fand sich dagegen in 90 %; bei den restlichen 5 Patienten handelte es sich um sehr große Strumen mit nur milder Hyperfunktion. Dabei stimmte der LATS-protector-Blutspiegel mit der Thyroid- ^{131}I -uptake bei diffusen hyperthyreoten Strumen völlig überein.

EMRICH und Mitarb. [1971 (32)] sowie HESCH und Mitarb. [1974 (73)] fanden weiterhin eine positive Korrelation zwischen LATS-Werten und T_3 -Konzentration im Blut. Nach Injektion LATS-enhaltender Gammaglobulinkonzentration stiegen T_4 und T_3 dosisabhängig in Mäuseschilddrüsen an, wobei der Anstieg von T_3 signifikant höher war (32). Auch bei Patienten mit euthyreotem, endogenem Exophthalmus konnte nachgewiesen werden, daß LATS sich empfindlicher auf die T_3 -Produktion als auf die Synthese von T_4 auswirkt (73).

Neben der Bedeutung des LATS als pathogenetischer Faktor für die Entstehung einer Hyperthyreose haben neue Ergebnisse zum Schilddrüsenhormonstoffwechsel, insbesondere die radioimmunologische (RIA) T_3 -Bestimmung, weiteres Verständnis aber auch neue Probleme zur Hyperthyreose geliefert. Es konnte festgestellt werden, daß der Anteil

von thyreoglobulin-gebundenem Trijodthyronin der Schilddrüse nur 5 - 9 % des nachgewiesenen Thyroxins beträgt, also auf eine T_3 -Sekretion unter 10 % geschlossen werden kann (120, 151). Weiter konnte gesichert werden, daß extrathyreoidal eine obligate Konversion von Thyroxin zu T_3 stattfindet (13, 197) und daß das Thyroxin möglicherweise nur als ein Prohormon des biologisch aktiveren Trijodthyronins aufzufassen ist (19, 46, 170, 228). So fanden WENZEL und Mitarb. [1974 (197)] wie schon erstmals BRAVERMANN und Mitarb. [1970 (13)] nach Monosubstitution mit L-Thyroxin bei athyreoten Patienten euthyreote T_3 -Werte im peripheren Blut, die nur durch periphere Konversion des substituierten Präparates zu T_3 erklärt werden können.

Nach von zur MÜHLEN [1974 (175)] sowie KLEIN und Mitarb. [1973 (95)] gehen ca. 5 - 10 % der Hyperthyreosen aus bisher ungeklärten Gründen mit einer T_3 -Hyperämie einher (= sogenannte T_3 -Hyperthyreosen). Der Gesamtthyroxinspiegel entspricht dabei den Normalwerten oder ist sogar leicht erniedrigt. Die gleichen Verhältnisse und Häufigkeitsverteilungen finden sich auch bei Patienten mit autonomen Adenomen der Schilddrüse, bei endokriner Ophthalmopathie und bei beginnender Hypothyreose sowie unter thyreostatischer Behandlung (185). LEHR und Mitarb. [1974 (104)] beschreiben eine T_3 -Thyreotoxikose bei einem dreijährigen Kind; der Gesamtthyroxin-Wert lag im Normbereich, die TSH-Sekretion war unterdrückt.

Möglicherweise stellen isolierte T_3 -Erhöhungen eine sinnvolle Kompensation eines gesteigerten peripheren Bedarfs ohne Stimulation der Drüse selbst dar (im Anfangsstadium einer sich entwickelnden Hypothyreose unter noch normalhoher TSH-Sekretion) oder sind Folge einer Fehlregulation der Schilddrüsentätigkeit unter pathologischen Bedingungen (T_3 -Hyperthyreose). So treten

T_3 -Hyperthyreosen in Jodmangelgebieten sowie als Kompensation bei Restsekretion einer Hypothyreose bzw. nach Strumektomie gehäuft auf (43, 96).

Tab. 1: Ergebnisse der RIA- T_3 -Bestimmung bei 896 Patienten. Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen ($S_{\bar{x}}$) (Nach GEHRING, HOFFMANN, THIELE und GEHRET 1975).

Diagnose- gruppe	RIA- T_3 (ng/dl)	
	$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$
Euthyreose	170,6	34,4
Männer	165,5	36,0
Frauen	172,2	33,9
orale Kontrazeptiva	223,9	63,0
blande Struma (euthyreot)	196,0	43,6
Hypothyreose	101,1	49,9
Hyperthyreose	404,6	126,1
autonomes Adenom	282,7	72,0

Nach Untersuchungen von GEHRING und Mitarb. [1975 (43)] an 896 Patienten aus einem Jodmangelgebiet lassen sich folgende Befunde zusammenfassen:

1. Mit zunehmendem Alter zeigen die radioimmunologisch gewonnenen (RIA) T_3 -Werte eine Tendenz zum Absinken.
2. In Jodmangelgebieten sind die T_3 -Werte erhöht (häufige "vegetative Beschwerden" bei Kropfpatienten in Strumaendemiegebieten, beginnende Hyperthyreose?).
3. Unter Behandlung mit Kontrazeptiva (gesunde Patienten) finden sich erhöhte T_3 -Werte.
4. Die T_3 -Werte sind bei blander Struma signifikant höher als bei Normalpersonen, während die T_4 -Konzentration mit gleichem Signifikanzgrad erniedrigt ist.
5. Hypothyreosen zeigen gleichermaßen erniedrigte T_3 und T_4 -Werte (mit oder ohne Struma).
6. Hyperthyreosen weisen eine hochsignifikante T_3 -Erhöhung gegenüber euthyreoten Patienten auf (26 % entsprechen dabei bei normalen T_4 -Werten einer "echten" T_3 -Hyperthyreose).

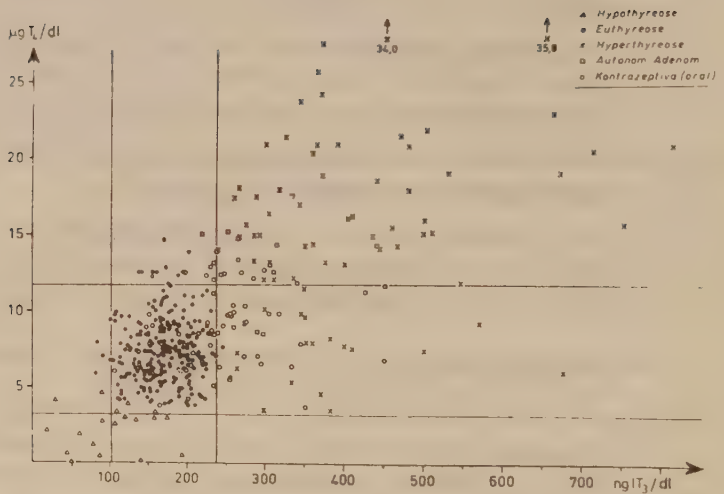


Abb. 10: RIA- T_3 - und T_4 -Werte verschiedener Diagnosegruppen (aus GEHRING, HOFFMANN, THIELE und GEHRET 1975)

Ähnliche Ergebnisse fand auch GHARIB [1974 (46)]; er stellte weiterhin fest, daß sich bei euthyreoten Strumapatienten unter Thyroxinbelastung (Suppressionstherapie bei Strumapatienten) ein gesteigerter T_3 -Umsatz bei kürzerer HWZ, beschleunigter Clearance und vergrößertem Verteilungsraum nachweisen läßt.

Auch wäre denkbar, daß die durch Jodanreicherung des Brotes beobachtete Hyperthyreosezunahme bei Strumaphylaxepatienten (20, 166) auf veränderte T_3 -Werte zurückgeführt werden könnten.

Nicht immer ist ein erhöhter T_3 -Spiegel gleichbedeutend mit Hyperthyreoidismus. Für erhöhte bzw. normale oder erniedrigte Gesamtthyroxinwerte bei bestehender Hyperthyreose gibt

GHARIB [1974 (46)] folgende Bedingungen an:

Associated with elevated total serum thyroxine

Graves disease

Toxic adenoma

Toxic multinodular goiter

Associated with normal or low serum total thyroxine

T_3 -hyperthyroidism

TBG deficiency

with hyperthyroidism

ingestion of T_3

Ausgehend von der Plasma-verteilung und dem Metabolismus von Jodthyroninen (siehe Abb. 11) berichtet OPPENHEIMER [1973 (128)] über den Einfluß von Medikamenten auf die Schilddrüsenhormonbildung und die veränderten Hormonkonzentration im Blut:

"Changes in plasma binding proteins do not effect ~~steady-state levels of hormone in tissues~~, nor do they appear to influence the net thyroidal status of the organism; Thus, drugs that act exclusively on plasma binding sites will not influence the effectiveness of thyroid hormone at a tissue level but will influence the concentration of hormones in plasma."

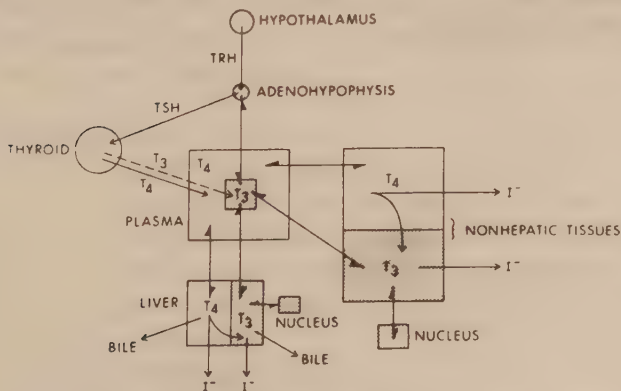


Abb. 11: Schematische Darstellung des peripheren Metabolismus und der Verteilung der Jodthyronine (aus OPPENHEIMER 1973).

Auf Grund der veränderten Hormonkonzentration (besonders des T_3 -Spiegels) unter medikamentöser Therapie können vorerst euthyreote Patienten das klinische Bild einer Hypo- oder Hyperthyreose vortäuschen. Medikamente, die das Schilddrüsenhormontransportsystem verändern, sind u.a. (128, 150):

Oestrogene

Antikonzeptiva

Androgene

Salicylate

Dilantin

Antikoagulantien

Diphenylhydantion, (daneben gesteigerter Hormonabbau in der Leber)

Heparin

Ähnlich wie medikamentöse Oestrogenzufuhr verändert auch die Schwangerschaft sowie das Krankheitsbild der Nephrose die T_3 -Plasmabindung (150).

Für die antithyreoidale Therapie bei Hyperthyreose scheint die Mitteilung OPPENHEIMERS [1972/1973 (128, 130)] bedeutungsvoll, daß Propylthiouracil die periphere Konversion von T_4 zu T_3 hemmt und umgekehrt Phenobarbital die T_3 -Bildung fördert.

3. Einteilung und Pathophysiologie der Schilddrüsenerkrankungen

3.1. Euthyreose (blande Struma)

3.1.1. endemisch euthyreote Struma

Auffälligstes äußeres Symptom einer Erkrankung der Schilddrüse ist die Struma. Diese Vergrößerung der Schilddrüse (Struma oder Kropf) kann durch ihr Gewicht definiert werden, das etwa das Dreifache der Norm erreicht haben soll. Bei einem Normalgewicht von 20 - 30 g bei mittelgroßen Erwachsenen wird der Begriff Struma für vergrößerte Schilddrüse mit einem Gewicht ab ca. 80 g verwendet (SCHLEUSSING und ORATOR 1952) (131). DOERING und KRAMER (26) haben auf Grund vergleichender Untersuchungen an Leichenschilddrüsen eine Beziehung zwischen Vorderfläche und Gewicht der Drüse aufgestellt:

$$\text{Gewicht} = 0,326 \cdot \sqrt{\text{Fläche}}^3 \quad (\text{g})$$

Die Schilddrüsenfläche wird durch Planimetrieren des szintigraphischen Bildes bestimmt. Das ist eine einfache Methode zur Bestimmung des Therapieerfolges.

Praktisch bedeutungsvoller ist die von der WHO vorgeschlagene Einteilung verschiedener Strumastadien, wobei eine Schilddrüse als Struma bezeichnet wird, wenn deren Seitenlappen größer als die Endphalangen der Daumen des Untersuchers sind (159):

Stadium 0 keine Struma;

I tastbare Struma;

I a auch bei zurückgebeugtem Hals ist die Struma nicht sichtbar - oder: kleiner Strumaknoten bei sonst normalgroßer Schilddrüse;

I b tastbare Struma, nur bei zurückgebeugtem Hals sichtbar;

II sichtbare Struma;

III sehr große Struma, schon aus größerer Entfernung sichtbar.

(Im Zweifelsfalle soll das niedrigere Stadium zählen)

Das endemische Auftreten der Struma ist morphologischer Ausdruck funktioneller Störungen im biogeologischen Regelsystem. Heute weiß man, daß das Jod den zentralen Angelpunkt bei Schilddrüsenhormonsynthese darstellt und sein Mangel als Hauptursache der endemischen Struma verantwortlich ist (10, 96, 144, 187, 189). So hieß es in einigen klassischen Strumaendemiegebieten, "daß der Kropf zu den gesunden Gliedmaßen der Menschen gehöre; wer keinen besäße, dem fehle etwas." (10).

An dieser Ansicht ist etwas Richtiges, denn die Struma ist eine sinnvolle Kompensationsmaßnahme zur Aufrechterhaltung einer normalen Schilddrüsenfunktion.

Neben dem exogenen Jodmangel sind zahlreiche andere Faktoren bekannt, die eine Struma hervorrufen oder ihre Entwicklung begünstigen können (116):

- strumigene Substanzen in Nahrung oder Tränkwasser;
- Medikamente;
- Perioden mit gesteigertem Bedarf an SDH (endogener Jodmangel) wie Wachstumsschübe, Pubertät, Gravidität und Klimakterium;
- Verlust von Jodid oder SDH (enteral oder renal);
- Störungen der SDH-Synthese (siehe Jodfehlverwertungsstörungen);
- seltene Faktoren wie intrathyreoidale Blutungen u.a.

Anläßlich des 4. Treffens der "Technical Group on Endemic Goiter" der WHO im Oktober 1973 (159) wurde empfohlen, in Endemiegebieten nicht nur Häufigkeit und Verteilung der Strumagröße, sondern auch die Schwere des jeweiligen Jodmangels zu berücksichtigen. Folgende Grad-Einteilung des Jodmangels wurde vorgeschlagen:

Grad I: Endemische Strumagebiete mit täglicher Jodausscheidung von mehr als 50 µg/g Kreatinin im Urin. Bei diesem Hormonmangel kann mit normaler Hormonversorgung gerechnet werden.

Grad II: Endemische Strumagebiete mit einer mittleren täglichen Urinjodausscheidung zwischen 25 und 50 ug/g Kreatinin (Hypothyreose-Risiko).

Grad III: Tägliche Urin-Jodausscheidung weniger als 25 ug (endemischer Kretinismus-Risiko).

3.1.2. Jodfehlverwertung

Zur Abgrenzung der endemischen (Jodmangel-) Struma gegenüber den unterschiedlichen, genetisch bedingten Jodverwertungsstörungen ist die Kenntnis der Schilddrüsenhormonsynthese von besonderer Bedeutung. Die zur Zeit bekannten sechs Störmöglichkeiten zeigt Abb. 12.

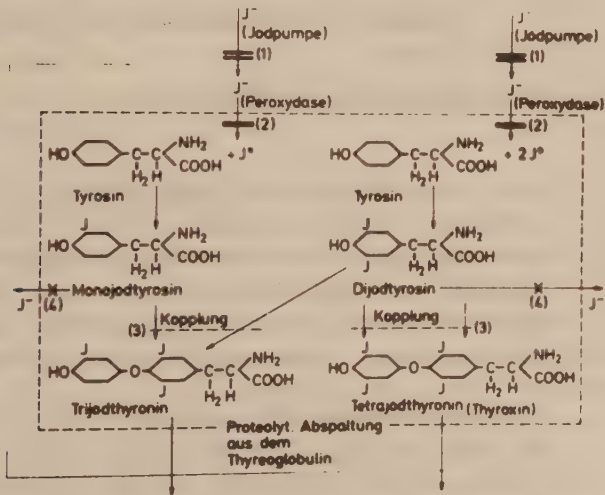


Abb. 12: Die Biosynthese der Schilddrüsenhormone und ihre genetisch bedingten Störungen;

Typ 1: Jodinationsdefekt (Unfähigkeit der SD, Jod zu akkumulieren; sehr selten)

- Typ 2: Jodisationsdefekt (Unfähigkeit der SD, das akkumulierte Jod an Tyrosin anzulagern; Peroxidase oder Tyrosinjodinasen betroffen; häufigster Defekt; siehe auch Pendred-Syndrom)
- Typ 3: Koppelungsdefekt (Kondensation der Jodtyrosine zu Thyroninen gestört, SD dejodiert die reichlich anfallenden MJT und DJT und verliert diese Hormonvorläufer)
- Typ 4: Dejodasedefekt (SD und Körperperipherie können Jodtyrosine nicht dejodieren, SD verliert MJT und DJT)
- Typ 5: Proteasenmangel (Freisetzung der normal synthetisierten Hormone gestört; bisher nur einmal beobachtet)
- Typ 6: NBEI-Syndrom (SD verliert jodhaltige Proteine die im PB¹²⁷I erfaßt werden, aber nicht mit n-Butanol extrahierbar sind, häufigste erworbene Form)

(In Abänderung nach MENG 1974)

Alle diese Synthesestörungen führen durch einen Mangel wirksamen Hormons zu einer reaktiven thyreotropen Stimulation und damit zur Kropfbildung. JOSEPH, CANLORBE u. JOB [1962 (87)] geben an, daß in etwa 80 % der Jodfehlverwertungen ein Kropf manifest wird. Diese zunächst diffusen Strumen werden später knotig.

Schilddrüsenvergrößerungen, die nicht entzündlich oder maligne sind und eine euthyreote Stoffwechsellage unterhalten, werden als "blande Strumen" zusammengefaßt. Sie können endemisch oder sporadisch vorkommen, im letzteren Fall auch durch Jodfehlverwertungen, strumigene Substanzen und Medikamente, Trauma, Hämorrhagie, Amyloidose oder Siderophilie hervorgerufen sein. In jedem Falle handelt es sich um eine Erkrankung der Schilddrüse ohne Auswirkungen auf die Körperperipherie.

Nach einer Klassifikation der Schilddrüsenerkrankungen von KLEIN, KRAFFT, KRÜSKEMPER, REINWEIN und SCRIBA [1973 (96)] werden blande Strumen wie folgt eingeteilt:

1. Im Halsbereich (gegebenenfalls substernal)
 - 1.1. diffus
 - 1.2. einknotig
 - 1.2.1. Zyste, Blutung, hormonell inaktives Gewebe: szintigraphisch kalt;
 - 1.2.2. Adenome: szintigraphisch warm;
 - 1.2.3. autonomes Adenom ohne Hyperthyreose: szintigraphisch heiß;
 - 1.3. mehrknotig:
 - 1.3.1. Zysten, Blutungen, hormonell inaktives Gewebe: szintigraphisch kalt;
 - 1.3.2. Adenome, hormonell aktives Gewebe: szintigraphisch warm;
 - 1.3.3. autonome Adenome ohne Hyperthyreose: szintigraphisch heiß.
2. Dystopisch
 - 2.1. mediastinale oder pulmonale Strumen (gegebenenfalls Teratom);
 - 2.2. Struma ovarii;
 - 2.3. Zungengrundstruma.

Die Herausbildung einer Struma kann mit hormonellen Störungen einhergehen, die sowohl eine Steigerung (Hyperthyreose) als auch eine Abnahme der funktionellen Aktivität (Hypothyreose) zur Folge hat. Umgekehrt muß eine Funktionsänderung nicht in jedem Falle eine Größenveränderung der Schilddrüse bedingen. Daneben liegt den zahlreichen unterschiedlichen Krankheitsbildern eine Vielzahl verschiedener und zum Teil bis heute noch ungeklärte Entstehungsmechanismen zugrunde.

Die nachfolgende Einteilung o.g. Autoren ist sogleich ein Versuch ihrer ätiopathogenetischen Differenzierung.

3.2. Hypothyreose

Sie stellt ganz allgemein ein Krankheitsbild mit Schilddrüsenhormonmangel in der Peripherie dar (96):

1. Angeborene Hypothyreose (sporadischer oder endemischer Kretinismus):
 - 1.1. Schilddrüsenaplasie (Athyreose, kongenitales Myxödem);
 - 1.2. Schilddrüsendysplasie:
 - 1.2.1. ektopisch (zum Beispiel Zungengrundschilddrüse);
 - 1.2.2. an normaler Stelle des Halses;
 - 1.3. Struma mit Jodfehlverwertung (Dyshormonogenese mit Angabe des biochemischen Defektes - siehe auch Abb. S. 39);
 - 1.4. bei endemischer Struma;
2. Postnatal erworbene Hypothyreose (höchster Schweregrad: Myxödem):
 - 2.1. Primär (mit oder ohne Struma):
 - 2.1.1. idiopathisch
 - 2.1.2. entzündlich (siehe auch Schilddrüsenentzündungen)
 - 2.1.3. neoplastisch
 - 2.1.4. postoperativ
 - 2.1.5. nach Strahlenbehandlung (extern oder Radiojod)
 - 2.1.6. medikamentös
 - 2.1.6.1. Jod in hohen Dosen
 - 2.1.6.2. strumigene Medikamente
 - 2.1.7. bei extremen Jodmangel
 - 2.1.8. bei starken Hormonverlusten (renal, intestinal);
 - 2.2. Sekundär (TSH-Mangel bei totaler oder partieller Hypophysenvorderlappeninsuffizienz).

Während die Athyreose und die Schilddrüsenedysplasie unter den angeborenen Hypothyreosen nur selten auftreten (10, 24, 116, 127, 141, 169) kommt den angeborenen Enzymdefekten eine führende Rolle zu (10). Postnatal erworbene primäre Hypothyreosen (2.1.) stellen zumeist Restzustände von Schilddrüsenentzündungen im Rahmen von Autoaggressionsvorgängen dar (3, 67, 177), weshalb UTGENANNIT und SCHÜTTE [1974 (177)] den Begriff idiopathische Hypothyreose für umstritten halten. Über iatrogen verursachte Kropfbildungen mit zumeist gleichzeitiger Hypothyreose wurde öfter berichtet (91, 94, 107, 116, 133, 138, 157, 158, 180). So hemmt neben einer Vielzahl anderer Pharmaka das bei endogenen Psychosen häufig verabfolgte Lithium die Hormonsynthese der Schilddrüse und erzeugt somit bei normaler Schilddrüsenfunktion eine hypothyreote Stoffwechsellaage (138); das Lithium wird daher in letzter Zeit auch bei der Therapie der Hyperthyreose angewendet (44, 45, 94, 107). Über das Hypothyreoserisiko nach Schilddrüsenoperation sowie fraktionierter Radiojodtherapie wegen Hyperthyreose informiert Tab. 2.

Tab. 2:

Hypothyreoserisiko nach

a) Strumaresektion bei Hyperthyreose:

BEAHRES und Mitarb. [1968 (4)]	48 %
HEDLEY und Mitarb. [1970 (64)]	35 %
BLACKBURN und Mitarb. [1972 (11)]	3 - 5 %
EISENHARDT [1972 (30)]	29 %
CAPLAN [1974 (15)]	23 %

b) Radiojodresektion wegen Hypathyreose:

DÖRFFEL und Mitarb. [1968 (27)]	unter 10 %
EMRICH und Mitarb. [1970 (31)]	30 - 40 % (10 Jahre danach)
REINWEIN und Mitarb. [1973 (142)]	3 %
MENG [1974 (116)]	unter 5 %
CEVALLOS und Mitarb. [1974 (16)]	48 %
	24 %
	6 Jahre danach mit hohen Dosen mit niedrigen Dosen
CAPLAN [1974 (15)]	45 - 70 %

3.3. Hyperthyreose

Nach der blassen Struma ist die Hyperthyreose die häufigste Erkrankung der Schilddrüse im Erwachsenenalter. Sie tritt in Endemiegebieten vergleichsweise seltener auf als in Bezirken mit geringer Strumahäufung (an der Küste) (31, 90, 116, 117, 127). Wie in eigenen Untersuchungen beobachtet (181), so berichten auch zahlreiche andere Autoren (11, 38, 55, 102, 116, 127), daß vorwiegend nodöse endemische Strumen nach längerer Beschwerdezeit in eine hyperthyreote Stoffwechselsituation "entgleisen" können (sogenannte sekundär toxische Strumen).

Neben den lokalen Beschwerden in Abhängigkeit von der Strumagröße (Trachealstenose, nervale und zirkulatorische Störungen) ergibt sich aus der Überproduktion von Schilddrüsenhormon für die Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe eine besondere klinische Problematik.

Als Hyperthyreosen werden Krankheitsbilder bezeichnet, bei denen ein Überschuß an Schilddrüsenhormonen in der Peripherie ^{vor-}liegt. ~~Dies~~ ^{vor-}gesteigerte periphere Hormonspiegel bzw. ^{die} gesteigerte Hormonaktivität ist überwiegend Folge einer veränderten Hormonsynthese der Schilddrüse selbst (Qualität, Quantität) oder wird (in wenigen Sonderfällen) durch schilddrüsenfernes Gewebe (z. B. hyperaktive Metastasen) oder exogene Zufuhr (Hyperthyreosis factitia) bedingt (116). Neuere differenzierte Untersuchungen über Hormonsynthese, biologische Aktivität und periphere Konversion von T_3 und T_4 belegen die Möglichkeit der Existenz von hyperthyreotischen Krankheitsbildern ohne meßbaren erhöhten Gesamthormonspiegel (sog. T_3 -Hyperthyreosen) (2, 32, 35, 46, 70, 72, 73, 103, 104, 150, 185, 197, 198). Synonyme für das klinische Erscheinungsbild einer Hyperthyreose sind: Graves-disease, Morbus Basedow (Bilder mit typischer Merseburger Trias), Thyreotoxikose, Hyperthyreoidismus, exophthalmic goiter, Toxic goiter oder toxische

Struma und das Adenoma toxicum. Diese Bezeichnungen entsprechen nur zum Teil dem Wesen der Erkrankung, die durch eine hyperhormonelle Reaktionslage des Gesamtorganismus definiert ist; sie beschreiben vorwiegend spezielle Krankheitsbilder. So kennzeichnet das Adenoma toxicum nur das Vorliegen einer autonomen Schilddrüsenerkrankung ohne TSH-Regulation und sagt streng genommen nichts über das Vorhandensein einer Hyperthyreose aus (siehe hyperthyreotes und euthyreotes, kompensiertes und dekompensiertes autonomes Adenom). "Toxic goiter" weist auf das Bestehen einer hyperthyreoten Struma hin und schließt eine Überfunktion ohne Kropf nicht mit ein. Alle diese Synonyme sollten zugunsten des Begriffes "Hyperthyreose" aufgegeben werden.

Die nach HORST [1960 (77)] als "Hyperthyroid" zu bezeichnenden Krankheitsbilder ("kompensierte Thyreosen", "Dysthyreose", "Basedowoid" oder auch "Präbasedow") entsprechen Zuständen labiler Schilddrüsenfunktion, die von JORES und NOWAKOWSKY [1964 (86)] als Neurosen gedeutet werden. Sie gleichen am ehesten labilen Hyperthyreosen oder Stoffwechselstörungen ohne meßbar erhöhten Jodumsatz oder Hormonspiegel (T_3 -Hyperthyreose?).

Nach WEGELIN [1926 (193)] können alle Formen des endemischen Kropfes der Entwicklung der Basedow'schen Erkrankung vorausgehen; er unterscheidet:

1. den primären oder genuinen Morbus Basedow
(Struma basedowiana)
2. den sekundären Morbus Basedow
(Struma basedowificata) und
3. den sogenannten Jodbasedow, der durch übermäßige Jodmedikation hervorgerufen werden kann.

WEGELIN [1926 (193)] rechnet diese letzte Form in die Gruppe der Struma basedowificata.

TH. LEMARCHAND-BERAUD, A. VANNOTTI und M. GRIESSEN [1967 (106)] unterteilen die Hyperthyreose-Strumen in Abhängigkeit von der hypophysären Regulation in primäre (wie das Adenoma toxicum) und in sekundäre Hyperthyreosen (wie die Struma nodosa toxica und die hyperthyreote Struma diffusa oder "Morbus Basedow"). Eine dritte Gruppe bildet die kongenitale Hyperthyreose.

Während für therapeutische Überlegungen das Vorhandensein oder Fehlen sowie die Art der Struma und das Vorhandensein von Augenerscheinungen ausschlaggebend sind, läßt eine morphologisch-histologische Differenzierung keine sicheren Rückschlüsse auf die Funktion und die therapeutische Beeinflussung zu. Aus diesem Grund stellen OBERDISSE und KLEIN [1967 (127)] folgenden fünf Gesichtspunkte in den Vordergrund:

1. Die Hyperthyreose mit diffus vergrößerter Struma:
Augensymptome sind meist vorhanden; der Verlauf ist oft schwer.
2. Die Hyperthyreose mit Knotenstruma:
Augensymptome fehlen häufig; der klinische Verlauf ist häufig leichter. Maskierte Formen, bei denen die kardialen Erscheinungen im Vordergrund stehen, sind zu beachten.
 - a) kleine mehrknotige hyperthyreote Struma,
 - b) große mehrknotige hyperthyreote Struma,
 - c) einknotig hyperthyreote Struma.
3. Das toxische "heiße" Adenom
4. Die Hyperthyreose ohne Struma
5. Die artifizielle Hyperthyreose (sog. Hyperthyreosis factitia).

Da Übergänge von der euthyreoten, jod-hyperaviden Struma zur echten Hyperthyreose kaum vorkommen, sollten Bezeichnungen wie "Hyperthyroid", "Prä-Basedow" oder "kompensierte Hyperplasie" vermieden werden (127).

Die von KLEIN und Mitarb. [1973 (96)] und von der WHO als verbindlich vorgeschlagene Einteilung der Hyperthyreosen umfaßt folgende 4 Hauptgruppen: (die endokrine Ophthalmopathie folgt einer gesondert aufgeführten Einteilung)

1. Hyperthyreosen, die mit oder ohne endokrine Ophthalmo- und Dermopathie einhergehen können:
 - 1.1. Hyperthyreose ohne Struma,
 - 1.2. Hyperthyreose mit Struma diffusa,
 - 1.3. Hyperthyreose mit Struma nodosa;

2. Hyperthyreose ohne endokrine Ophthalm- und Dermopathie:
 - 2.1. Autonomes Adenom mit Hyperthyreose;
 - 2.1.1. solitär,
 - 2.1.2. multilokulär;
 - 2.2. Hyperthyreose durch Adenokarzinom der Schilddrüse (Primärtumor oder Metastasen),
 - 2.3. Hyperthyreose bei Thyreoiditis (siehe auch unter Schilddrüsenentzündungen);
3. Hyperthyreose durch TSH oder TSH-ähnliche Aktivitäten:
 - 3.1. Hypophysenvorderlappen-Adenom,
 - 3.2. paraneoplastisches Syndrom;
4. Hyperthyreosis factitia.

Die hyperthyreotische Krise (s. Koma) stellt dabei keine eigentliche Hyperthyreoseform, sondern den schwersten Verlauf der Erkrankung dar. Die Bezeichnung "Morbus Basedow" trifft lediglich auf die Krankheitsform 1.2. mit endokriner Ophthalmopathie zu; der Name "toxisches Adenom" wird ersetzt durch "autonomes Adenom mit Hyperthyreose (Krankheitsform 2.1.)". Der Ausdruck "Jodbasedow" kennzeichnet nicht die Krankheitsform 1.3., sondern nur eine Möglichkeit seiner Pathogenese und wird aufgegeben. Bei der Beschreibung eines autonomen Adenoms sind "kompensiert" nicht mit "euthyreot" und "dekompensiert" nicht mit "hyperthyreot" gleichzusetzen (s. auch blande Strumen). Postoperativ kann eine Hyperthyreose persistieren oder exazerbieren, beides mit oder ohne Rezidivstruma. Die endokrine Ophthalmopathie kann ein- oder beidseitig vorkommen, der Manifestation einer Hyperthyreose vorangehen oder nach deren Remission persistieren. Weiterhin kann eine Dermopathie beobachtet werden.

Die Einteilung der Augenveränderungen, die bei Schilddrüsenerkrankungen häufig kombiniert, aber nicht obligat und auch ohne Erkrankung der Schilddrüse auftreten, geht konform mit der Klassifikation von WERNER [19 (199)]7; diese ist klinischen Belangen angepaßt. Sie unterscheidet sechs Schweregrade ohne Berücksichtigung von Ein- und Doppelseitigkeit der Ophthalmopathie, wobei die Symptome jeweils geringerer Schweregrade in der gewählten Gruppe

mitenthaltend sein oder fehlen können (96):

1. Oberlidretraktion (Dalrymplesches Phänomen), Konvergenzschwäche,
2. mit Bindegewebsteilnahme (Lidschwellungen, Chemosis, Tränenträufeln, Photophobie),
3. mit Protrusio bulbi sive bulborum (pathologische Hertel-Werte, mit und ohne Lidschwellungen),
4. mit Augenmuskelparesen (Unscharf- oder Doppeltsehen),
5. mit Hornhautaffektionen (meistens Lagophthalmus mit Trübungen, Ulzerationen),
6. mit Sehstörungen bis Sehverlust (Beteiligung des Nervus opticus).

HORSTER [1970 (79)] unterteilt die endokrinen Augenveränderungen entsprechend den Kardinalsymptomen Lidödeme, Exophthalmus und Augenmuskelparesen in drei Schweregrade, wobei die ersten beiden auch als "benigner Exophthalmus" bezeichnet werden und die dritte Gruppe durch schwere Komplikationen das Bild des "malignen Exophthalmus" prägen.

3.4. Schilddrüsenentzündungen

Praktisch bedeutungsvoll ist die Unterteilung der Schilddrüsenentzündungen in akute, subakute und chronische Formen. Als klassische Autoimmun-Krankheit nimmt die chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis eine Sonderstellung ein (59, 74, 108, 116, 205). Manche, vorwiegend chronisch verlaufende Entzündungsformen enden in primär hypothyreoten Krankheitsbildern. Transitorisch hyperthyreote Verläufe können bei allen Entzündungen der Schilddrüse auftreten, während fokale lymphozytäre Infiltrationen sehr häufig bei diffusen, in geringeren Ausmaßen auch bei nodösen Strumen gefunden werden (108).

Tab. 3: Histologie, periphere Stoffwechsellage und
Ätiologie bzw. Pathogenese der Thyreoiditis
(nach LIETZ, 1974)

Pathohistologie	periphere Stoff- wechsellage	Ätiologie und Pathogenese
<u>Akute Thyr.</u>		
(eitrig, absze- dierend, phleg- monös)	meist euthyreot	meist bakteriell, selten mykotisch, parasitär
<u>Subakute Thyr.</u>		
unspez. granu- lom. = de Quervain)	euthyreot, mitunter hyperthyreot	Virusinfekt (Mumps, Grippe, Coxsacki, Adenoviren)
<u>Chronische Thyr.</u>		
lymphozytär hypertrophisch (Hashimoto)	2/3 euthyreot, 1/3 hypothyreot, selten hyperthyreot	Autoimmunkr.
atrophisch	hypothyreot	zytotoxische Anti- körper
fokal	euthyreot	Begleitthyreoiditis sec. Immunreaktion
Sonderform: fokal bei M. Basedow	meist hyperthyreot	LATG?, sec. Immu- reaktion?
spezifisch (granulomatös)	euthyreot	Tb, Boeck, Lues

Von "Thyreoiditis" spricht man bei Entzündungen, die das normal große Organ betreffen. Als "Strumitis" werden entzündliche Veränderungen in einem vorbestehenden Kropf bezeichnet.

In Anlehnung an KLEIN und Mitarb. [1973 (96)] sowie HÖFER [1970 (75)] sind ohne Abgrenzung der Strumitis von der Entzündung einer nicht vergrößerten Schilddrüse

folgende drei Hauptformen zu unterscheiden:

1. Akute Thyreoiditis (diffus oder fokal):

1.1. eitrig,

1.2. nicht eitrig (bakteriell, viral, strahlenbedingt, traumatisch).

2. Subakute Thyreoiditis (diffus oder fokal - vorwiegend diffus):

2.1. infektiös,

2.2. parainfektiös.

3. Chronische Thyreoiditis (vorwiegend diffus):

3.1. lymphozytär (Autoimmunthyreoiditis),

3.1.1. ohne Struma (bzw. atrophische Form),

3.1.2. mit Struma (bzw. hypertrophische Form),

3.1.3. fokale Thyreoiditis;

3.2. fibrös,

3.3. perithyreoidal,

3.4. spezifisch (Tuberkulose, Lues).

Die de Quervainsche Thyreoiditis stellt eine durch Riesenzellen gekennzeichnete und nicht isoliert aufzuführende Untergruppe der Form 2. dar; die Riedel-Struma entspricht der Form 3.3. und die Struma Hashimoto der Form 3.1.2.

3.5. Schilddrüsentumoren

Die Vergrößerung der Schilddrüse - und somit die Entwicklung einer Struma - kann entzündlicher, hyperplastischer sowie blastomatöser Natur sein; sie kann diffus, das Organ in seiner Gesamtheit erfassen, oder knotig sein. Letztere Form unterscheidet sich von der echten Tumorbildung durch das Fehlen einer kapselförmigen Begrenzung.

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, die Schilddrüsengeschwülste nach dem morphologischen Bild und nach ihrem biologischen und klinischen Verhalten einzuteilen. CABANNE [1964 (14)] zählte 15 verschiedene Klassifizierungen allein bis zum Beginn dieses Jahrhunderts.

Neben einer zweiten Gruppe der nichtepithelialen gutartigen Geschwülste unterscheidet A. von ALBERTINI [1955 (183)] unter den epithelialen gutartigen Tumoren (in weitgehender Übereinstimmung mit S. WARREN und W. A. MEISSNER [1953 (190)]) folgende Adenomformen:

- a) großfollikuläre Adenome,
- b) kleinfollikuläre (oder fetale) Adenome ,
- c) trabekuläre (oder embryonale) Adenome,
- d) tubuläre Adenome,
- e) papilläre Adenome,
- f) großzellige eosinophile Adenome.

R. W. EVANS [1966 (34)] teilt die gutartigen Tumoren der Schilddrüse wie folgt ein:

1. Diffuse Hyperplasie,
2. Noduläre Hyperplasie und Adenome,
3. Adenome.

Eine weitere Einteilung bösartiger Tumoren in

1. differenzierte Adenokarzinome,
2. undifferenzierte und anaplastische Karzinome und
3. Sarkome

Berücksichtigt gewisse Zusammenhänge zwischen Morphologie und Klinik. So nimmt die Bösartigkeit von der 1. zur 3. Gruppe hin zu (Prognose, Therapie), während die Radiojodaufnahme mit dem Grad der Entdifferenzierung abnimmt (Diagnostik) (116). Gemäß Vorschlägen der UICC (LAUSANNE 1968) (63) sowie der Weltgesundheitsorganisation geben KLEIN und Mitarb. [1973 (96)] folgende Einteilung der Schilddrüsenmalignome; sie entspricht

der 1974 als verbindlich empfohlenen Nomenklatur der WHO (Angabe der Häufigkeiten nach NEURACHER und HEDINGER [1975 (121, 122)] für das schweizer Endemiegebiet; Gesamtmorbidität an malignen Tumoren im Biopsiematerial: 0,9 %):

1. Karzinome (94,2 %)

1.1. Karzinome der Thyreozyten:

1.1.1. differenziert (63,1 %)

1.1.1.1. follikulär (29,7 %)

1.1.1.2. papillär (33,4 %)

1.1.2. undifferenziert (23,8 %)

1.1.2.1. kleinzellig,

1.1.2.2. spindelzellig,

1.1.2.3. polymorphzellig

1.2. Karzinome der C-Zellen (3,1 %):

1.2.1. medullär

(mögliche Unterformen);

1.3. Plattenepithel-Karzinom;

2. Sarkome:

2.1. Fibrosarkom,

2.2. andere Sarkome.

3. Verschiedenartige Malignome (4,3 %):

3.1. Karzinosarkom,

3.2. malignes Hämangioendotheliom,

3.3. malignes Lymphom,

3.4. malignes Teratom.

4. Nicht klassifizierbare maligne Tumoren.

5. Tumorähnliche Veränderungen,

6. Metastasen extrathyreoidaler Tumoren.

Die Stadien der Tumorausdehnung werden entsprechend dem TNM-System unabhängig vom Tumortyp angegeben:

T (Primärtumor)

T 0 nicht tastbar;

T 1 kleiner solitärer Tumor, gut verschieblich;

T 2 großer, die Drüse deformierender Tumor oder multiple Tumoren in beiden Lappen, gut verschieblich;

T 3 in die Umgebung infiltrierter, fixierter Tumor.

N (Befall regionaler Lymphknoten):

N 0 nicht nachweisbar;

N 1 homolaterale Lymphknoten, gut verschieblich;

N 2 kontralaterale oder bilaterale Lymphknoten, gut verschieblich;

N 3 verbackene Lymphknotenpakete.

M (Fernmetastasen)

M 0 nicht nachweisbar;

M 1 nachweisbar.

Nach MATSUMOTO [1973 (115)] können altersabhängige Unterschiede bei Schilddrüsenkarzinomen nicht gefunden werden.

Von besonderem klinischen Interesse ist der Zusammenhang zwischen lange bestehender Struma und Schilddrüsenkrebs. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 50 und 100 %. Seltener soll ein Schilddrüsenkrebs bei Hyperthyreoidismus entstehen.

HEINEMANN [1962 (65)] berichtet in einer Literaturzusammenstellung von 35 000 Thyreoidektomien über ein Vorkommen von 4 % malignen Strumen. Bei den nodösen toxischen Strumen beträgt die Häufigkeit von Karzinomen etwa 1 %, bei diffusen nur 0,1 %, dagegen treten bei den atoxischen nodösen Strumen Karzinome in 15,6 % auf. Unter den euthyreoten Adenomen findet sich ein Karzinom in 12 % bei solitärer und nur in 5 % bei multipler Adenombildung (180). Für jugendliche Kropfträger männlichen Geschlechts gibt THOMAS [1971 (175)] bei uninodösem und solitärem Kropf sogar eine Malignitätsrate von 50 % an.

Unabhängig von der Funktion führen solitäre Knotenkröpfe häufiger zu malignen Formen als multiple Knoten oder diffuse Strumen (50, 65).

Grundsätzlich sollten alle lange bestehenden knotigen Veränderungen morphologisch untersucht werden (179). Als Routinemaßnahme eignet sich hierzu besonders die Funktionszytologie (6,7, 21. 62,66).

4. Morphometrie

4.1. Allgemeines

Mit Hilfe der Morphometrie lassen sich geometrische Eigenschaften von Organstrukturen erfassen. Sie ermöglicht eine quantitative Bestimmung der interessierenden Objekte in numerischer Form.

Zur Untersuchung morphologischer Veränderungen an Schilddrüsen eignen sich nach SCHARF und Mitarb.

[1967 (153)] besonders folgende Gewebs- oder Zellstrukturen:

Schilddrüsengewicht	Parafollikuläre Zellen
Organgröße	Form und Größe der Thyreozyten
Sekretionspot	Protoplasmamorphologie
Holokrine	Kolloidzelldesquamation
Magnabildung	Mitoserate
Follikelgröße	Zellhöhe und Kernplasma- relation
Kolloidfärbbarkeit	Zellkernmorphologie

Die meisten dieser Merkmale werden vom Morphologen durch das Mikroskop in der Regel subjektiv und qualitativ erfaßt; sie sind jedoch morphometrisch, wenn nicht in ihrer Ausdehnung, so doch zumindest in ihrer Häufigkeit pro Vergleichsfläche auch quantifizierbar. So lassen sich durch einen Vergleich der Meßergebnisse untereinander und mit errechneten Normalwerten häufig erst Strukturunterschiede nachweisen, die bei der einfachen mikroskopischen Betrachtung unter der optischen Wahrnehmungsgrenze des menschlichen Auges liegen.

Nach den Untersuchungen von RAWSON und Mitarb. [1938 (140)], TALA [1952 (172)] sowie PALKOWITS [1963 (132)] stellen sowohl die Kerngröße als auch die Epithelhöhe und der Kolloidanteil der Thyreozyten entscheidende Kriterien für die Funktionsbeurteilung der Schilddrüse dar.

Unter der Voraussetzung, daß die thyreoidale Jodaufnahme ein zuverlässiges Kriterium für den Funktionszustand der Schilddrüse darstellt, untersuchte DOHMEN [1971 (25)] morphologische Veränderungen an Mäusenschilddrüsen nach TSH- und T_4 -Belastung. Nach ihren Ergebnissen ist die Epithelhöhe in Bezug auf die thyreoidale Jodaufnahme der Schilddrüse unter den histologischen Parametern am aussagestärksten. Zu gleichen Resultaten gelangt GAUSS [1967 (42)] in Kurzzeitversuchen an Mäusen über den Einfluß von Kaliumperchlorat auf die Schilddrüse. Bei Langzeitversuchen erhielt er unter gleichen Versuchsbedingungen zwischen Kerngröße und Behandlungsdauer die engste Beziehung (41). NEUMANN [1963 (123)] und LUDWIG (1953/1954) (zitiert nach 189) fanden nach Kältestress an Ratten sowie unter TSH-Einfluß im Vergleich zur ruhenden Schilddrüse zum Teil auf das Doppelte bis nahezu um das Dreifache vergrößerte Kerne in den Epithelzellen. Über eine zusammenfassende Übersicht zur Problematik bei Kernmessungen siehe auch GRIMM [1975 (56)].

FICHOTKA [1953 (137)] stellte fest, daß "ohne Epithelaktivierung ohne Kolloidabnahme oder eine Kolloidabnahme ohne Epithelaktivierung" nicht vorkomme. Zu gleichen Resultaten gelangten FOLSTREUTER und Mitarb. [1971 (39)]. Nach ihren Untersuchungen spricht vieles dafür, daß die größte Aktivität in den Zellen der kleinen Follikel zu finden ist (39), während in Abhängigkeit von der Sekretionsaktivität die stärkste Sekretion auch in den größten Zellen abläuft. [TOUJAS und GUELFI, 1969 (176)]. Die proliferierten Thyreozyten durch ihre Größenzunahme zwangsläufig auch das Follikellumen einengen und durch Sekretion der Kolloidraum abnimmt, ist auch die Follikelgröße in Kombination mit anderen Kriterien zur histoquantitativen Untersuchung der Schilddrüse geeignet [SCHLAF, 1967 (153), LÖW und K. J. STILLER, 1973 (111)]. ZIMMERMANN und EMRICH [1970 (207)] weisen jedoch darauf hin, daß die Follikel-Epithel-Stroma-Relation nicht immer mit den Ergebnissen funktioneller Tests zur Bestimmung der Schilddrüsenaktivität übereinstimmen muß. Sie konnten nachweisen, daß morphologische Veränderungen

um Tage bis Wochen nach den schnell einsetzenden biochemischen Leistungen lichtoptisch sichtbar werden [siehe auch RIVIERE und Mitarb. 1971 (146), ROBILIER und STILLER, 1972 a (147), 1972 b (148) sowie ROBILLIER, STILLER und MACHNIK, 1972 (149)]. Neben tageszeitlichen und zyklischen Schwankungen, insbesondere der Kern-Plasma-Relation treten auch altersabhängige Schwankungen der Schilddrüsenfollikelgröße auf (39, 125). Sie erreichen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr ihr Maximum und zeigen im Senium eine relative Zunahme der kleinen Follikel [FORSTREUTER und Mitarb. 1971 (39); NOGAI 1972 (125)], gleichzeitig nimmt die Proliferationsfähigkeit mit zunehmenden Alter ab (CHRISTOV und Mitarb. 1973) (19).

Eine Vergrößerung des Kern- und des Zellvolumens läßt sich auch nach Gabe thyreostatischer Medikamente (z. B. Thiouracil, Imidacil oder Perchlora.), Kältestress, Megaphen und bei der Ausbildung von Tumoren erkennen, während Hypophysektomie, definierte Hypothalamusläsionen, Thyroxingaben, Applikation von Jod, Methallibure, Suisynchron und Ovariectomie zu kleineren Kernen führen (110). Neben der Kernvolumen- und Zellhöhenmessung sowie der Bestimmung des Mitoseindex und der Zellzahl pro Follikel stellt auch die Relation Epithel : Kolloid : Struma eine brauchbare Methode zur Bestimmung der Aktivität der Schilddrüse dar. Dabei sind zwei Verfahren anwendbar: das Auszählen mit Hilfe eines Kreuzrasters oder das Aufzeichnen, Ausschneiden und Wiegen bzw. die Flächenberechnung der zu bestimmenden Bestandteile. Für die praktische Anwendung liefern beide Methoden gleich gute Ergebnisse; die planimetrische Messung ist jedoch aufwendiger (172).

Aus dem Volumenanteil Protein (Follikelkolloid = X_1) und der Epithelhöhe (X_2) haben BOGUTH und FENZEL [1966 (12)] eine Formel zur Bildung eines "Aktivitätsindex" aufgestellt:

$$AI = (30 - X_1) + (6,03 \cdot X_2)$$

Weiterhin fand MIGHORST [1951 (119)] in Anlehnung an die Methode von LEVER (1947, 1948) (zitiert nach 119), daß die Zahl der Zellen in der Follikelwand (n) im Verhältnis zum Innendurchmesser (d) des Follikels einen objektiven Wert für die Follikelaktivität ergeben (sogenannter $\bar{d}/n$ -Wert).

4.2.

Stereologie

Unter Stereologie versteht man ein mathematisches Verfahren, mit welchem aus Messungen zweidimensionaler Strukturen Parameter dreidimensionaler Strukturen erhalten werden (Kongreß für Stereologie, Wien, 1963) (49). Eine der heute gebräuchlichsten Methoden ist die von GLAGOLEFF [1933 (49)] eingeführte und von CHALKLEY [1943 (17)], MAG [1955, 1962 (61)] und HENNING [1957 c, 1958 (68)] weiterentwickelte Treffermethode, die besonders für die quantitative Analyse der Massenverhältnisse einzelner Strukturanteile des Gewebes geeignet ist (163).

Speziell bei Messungen an der Schilddrüse ist wegen der geweblichen Inhomogenität im histologischen Präparat besonders darauf zu achten, daß die zu vermessende Fläche nicht zu klein gewählt wird.

5. Klinisch-morphologische Untersuchungen

5.1. Material und Methode

5.1.1. Klinische Untersuchung

In ersten Untersuchungen (181) wurde an Krankengeschichten mit Methimazol^D vorbehandelter und operierter Strumen der Operationsjahrgänge 1964 bis 1970 eine Einteilung der insgesamt 113 Strumapatienten und des Operationsmaterials nach folgenden Kategorien vorgenommen:

- a) Alter
- b) Geschlecht
- c) Strumatyp (klinisch-morphologisch)
- d) Strumagröße und Lokalisation nach dem Operationsbefund
- e) histologischer Befund.

Neben der Registrierung klinischer Befunde wie Exophthalmus, Glanzauge, Strumawachstum und Körpergewichtsveränderungen unter der präoperativen Methimazolbehandlung wurden Beschwerdezeit und Entwicklungszeit der Struma sowie Dauer der Methimazolbehandlung auf mögliche Beziehungen zum Alter, Geschlecht, Grad der Trachealstenose, der Strumagröße und dem histologischen Befund untersucht.

5.1.2. Morphometrische Untersuchungen

Von den 113 Strumapatienten wurden 82 nach den histologischen Präparaten des Pathologischen Institutes der Friedrich-Schiller-Universität Jena histometrisch vermessen und ein morphometrischer Index gebildet. Als Vergleichsgruppen dienten 10 wahllos aus den Operationsjahrgängen 1971 und 1972 ausgesuchte euthyreote endemische Strumapatienten (in 6 Fällen war die euthyreote Stoffwechsellage auch durch Radiojoddiagnostik bewiesen¹⁾) und deren Operationsmaterial sowie 6 Normalschilddrüsen aus dem Obduktionsgut des Jahres 1974 der Pathologie Jena,

1) Die Befunde sind der Radiologischen Klinik und Poliklinik der Medizinischen Akademie Erfurt, Dir.: Prof. Dr. med. habil. E. Schumann, Nuklearmedizinische Abteilung, zu danken.

deren histologische Präparate ebenfalls morphometrisch untersucht wurden. Es konnten demnach folgende Untersuchungsgruppen gebildet werden:

- a) Strumae hyperthyreoticae (n = 82)
- b) endemisch euthyreote Strumen (n = 10)
- c) Normalschilddrüsen (n = 6)

Auf Grund der morphometrischen Ergebnisse aus der Gruppe der Normalschilddrüsen mit einer Schwankungsbreite von 0,4 bis 2,8 (E/K-Index) wurde ein Normal-Index im normofollikulären Bereich der Kontrollschilddrüsen ermittelt; er liegt zwischen 0,6 und 1,2 ($\bar{x}$ 0,8178). (Der Wert 2,8 liegt weit außerhalb der Normalverteilung und entspricht dem parenchymatösen Anteil der Drüse, der der Messung zugrunde lag). Für die Gruppeneinteilung aller Patienten und deren Indexwerte wurde folgende Unterteilung vorgenommen:

Gruppe	Bereich des E/K-Index
I	0 - 0,5
II	0,6 - 1,5
III	1,6 - 3,0
IV	3,1 - 10,0
V	10,1 - 20,0
VI	20,1 und darüber

Unabhängig von den morphometrischen Meßergebnissen wurden alle 98 Präparate histologisch untersucht und in Anlehnung an KETTLER [1965 (93)] histopathologisch wie folgt klassifiziert:

Struma nodosa

diffusa (diff.)

a) parenchymatosus (par.)

b) colloides (coll.)

1. microfollicularis (mf.)

2. normofollicularis (nf.)

3. macrofollicularis (maf.)

4. cystica (cyst.)

Mögliche Mischformen werden durch "et" verbunden, wenn beide Gewebstypen etwa im Verhältnis 1 : 1 auftreten (Beispiel: Struma parenchymatosa et colloides microfollicularis bzw. Struma colloides microfollicularis et macrofollicularis). Bei unterschiedlichem Anteil der Strumastrukturen ab einem Gewebsverhältnis von mehr als 2 : 1 wird wie folgt bezeichnet: Struma parenchymatosa partim colloides normofollicularis oder Struma colloides macrofollicularis partim microfollicularis. Zusätzlich werden papilläre Proliferationen (p.p. Prol.) registriert.

Neben der histologischen Klassifizierung wurde jedes Präparat nach dem Auftreten folgender unterschiedlicher morphologischer Kriterien durchgemustert:

Lymphozyteninfiltrate (Sekundärfollikel) im Interstitium
Sonderson'sche Polster des Follikelepithels,
Randvakuolen des Follikelkolloids,
Blutungen im Interstitium und in den Follikeln,
Kolloidgehalt,
regressive Veränderungen,
Epithelhöhe,
Bindegewebsanteil.

Die histologischen Stichproben entstammen den Resektionspräparaten, daher sind sie nicht repräsentativ für die Gesamtstruma. Diese Methode entspricht jedoch dem Vorgehen der routinemäßigen Bearbeitung. Bei den Mischformen, zum Beispiel Struma colloides microfollicularis et macrofollicularis wurden unter der Annahme, daß die Hyperfunktion nicht aus den macrofolliculären Regionen herrührt nur jene Stellen gemessen, die außerhalb der großfollikulären Knoten liegen.

Alle klinischen Befunde und morphologischen Daten (Mikroskopie, Morphometrie) wurden für jeden einzelnen Patienten nach einem speziellen Datenschlüssel (Tab. 4) auf Schlitzlochkarten (Abb. 13) übertragen (Einzelergebnisse siehe Anhang).

Lfd. Nr. _____

Methimazolbehandlung

Struma-Endemie

Thür. Wald und Rhön

Med.-Rat Dr. med. Vogel
Chirurg. Abteilung
(Bad Liebenstein)
Vereinigtes Gesundheits-Einrichtung
Bad Salzungen

Name: _____
Vorname: _____
geb.: _____
Wohnort: _____
Straße: _____
OP-Jahr: _____
Krankenhaus: _____

Tab. 4: Schlitzlochkarte - Winter & Roth 1955, Bremen (Vg)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150
151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180
181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210
211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240
241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270
271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300

Abb. 13: Schlitzlochkarte für das Struma-Endemiegebiet
Thüringer Wald und Rhön

Tab. 4: Datenschlüssel zur Struma-Endemie-Kartei mit
Methimazol⁰ vorbehandelter Hyperthyreosen

I Histologische Klassifikation

- Strumatyp morphologisch (2 - 50)
- Normalschilddrüsen (Kontrollgruppe) (52)
- Endemisch euthyreote Struma (Kontrollgruppe) (54)
- Jodbehandelte hyperthyreote Struma (Lugol) (56)
- Hashimoto (57)

II Mikroskopischer Befund

- Lymphozyteninfiltrate (60 - 68)
- Sanderson'sche Polster (70 - 72)
- Randvakuolen (80 - 86)
- Blutungen (88 - 92)
- Kolloidgehalt (94 - 106)
- regressive Veränderungen (110 - 114)
- Epithelhöhe (116 - 124)
- Bindegewebsanteil (126 - 130)

III Morphometrischer Befund

Epithel/Kolloidindex (in fortlaufender Gruppeneinteilung) (134 - 150)
Interstitium-Anteil (154 - 162)

IV Klinischer Befund

Szintigramm (152)
Exophthalmus (164 - 166)
Methimazolbehandlung
 Therapiedauer (168 - 186)
 Tagesdosis (285 - 290)
 Kombination mit T_3 -Präparaten (188)
Präoperative Plummerung (Lugol) (190 - 201)
Sedativbehandlung (202)
Strumagröße (Op-Bericht) (204 - 214)
Alter (216 - 226)
Geschlecht (228 - 230)

5.2. Meß- und Zählverfahren

Das Operationsmaterial der 82 hyperthyreoten und 10 euthyreoten Struman wurde unmittelbar nach der Resektion (Chirurgische Abteilung des Krankenhauses Bad Liebenstein der Kreisgesundheitsseinrichtungen Bad Salzungen) in 10 %-iges Formalin eingelegt und der histologischen Aufbereitung und Befundung zugeführt (Pathologisches Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena). An Gefrierschnitten wurde die Hämatoxylin-Eosin-Färbung durchgeführt. Von den Vergleichsschilddrüsen aus dem Obduktionsgut wurden ebenfalls Gefrierschnitte angefertigt.

Bei einer Vergleichsmessung nach Paraffineinbettung kam es gegenüber dem Gefrierschnitt der gleichen Gewebsprobe zu einer Zellverkleinerung (Zellschrumpfung) mit einem um 1/10 kleineren Index.

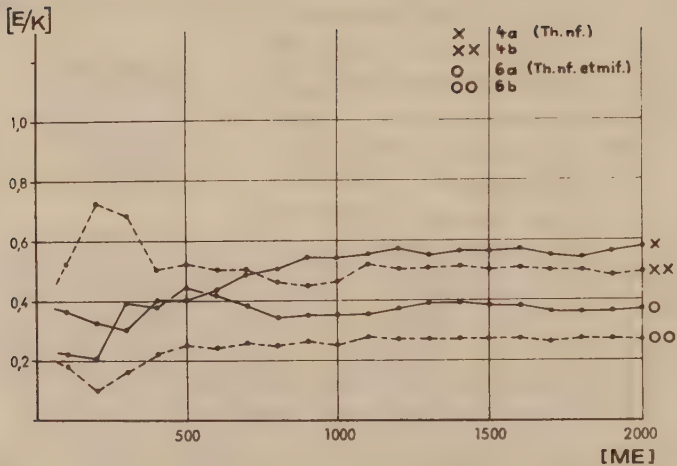


Abb. 14: E/K-Index bei Paraffineinbettung (x, o)
sowie Gefrierschnitt-Technik (xx, oo)
gleicher Gewebeproben und fortlaufenden
Meßpunkteinheiten (ME)

Zur morphometrischen Messung der drei unterschiedlichen Bestandteile der Schilddrüse (Epithel, Kolloid, Stroma) in einem Arbeitsgang wurde in Voruntersuchungen zuerst der optimale Abstand des Fadenkreuzes bei konstanter 500-facher Vergrößerung bestimmt. Zur eindeutigen Trefferermittlung ist ein Fadenkreuz von 5 cm^2 und 64 quadratischen Feldern mit einer Kantenlänge von $6,25 \text{ mm}$ (das entspricht einer Fläche von $39,06 \text{ mm}^2$) geeignet, das über das auf eine Mattscheibe projizierte mikroskopische Bild gelegt wurde. Durch horizontale und vertikale Verschiebung des Objektisches wurde eine fortlaufende Zählung über das gesamte Präparat ermöglicht. Jeder Quadrant innerhalb des Fadenkreuzes entspricht einem Treffer; die optimale Trefferzahl wurde in Vorversuchen an unterschiedlichen Schilddrüsen mit

Probezählungen von 3 - 4000 Treffern und diagraphischer Summenhäufigkeitsdarstellung bei 2000 Meßeinheiten (ME) ermittelt.

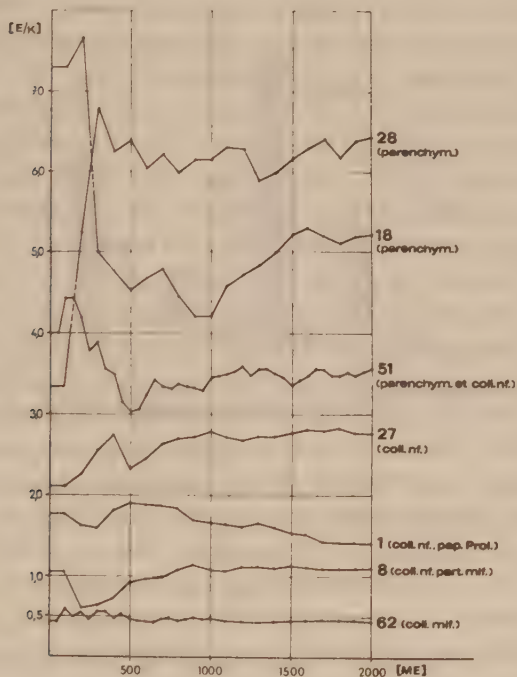


Abb. 15: E/K-Index bei histologisch unterschiedlichen Strumaformen und fortlaufenden Meßpunkteinheiten (ME)

Bei einer Schrittgröße von 6,25 mm bei 500-facher Vergrößerung wird damit pro Präparat eine Fläche von 156,24 mm² quantitativ erfasst.

Der durchschnittliche E/K-Index pro Untersuchungsgruppe wurde durch Summation der Einzelergebnisse und daraus ermittelten Volumenrelationen der Gewebsanteile berechnet. Die Bestimmung des durchschnittlichen E/K-Index durch Mittelwertberechnung der Einzelindizes ist mathematisch unexakt und führt zu falschen Ergebnissen.

5.3. Ergebnisse

5.3.1. Klinische Befunde

Die Häufigkeit der Hyperfunktionen bei 113 von insgesamt 1314 operierten Strumakranken im Berichtszeitraum (= 8,7 %) entspricht der Angabe von PASCHOLD (1955) (134) mit 8,6 % für das Erfurter Material und ist vergleichsweise mit Nichtendemiegebieten gering. So liegt nach einer Zusammenstellung von HUECK [1924 (82)] der Anteil im Rostocker Einzugsbereich bei 23 %. Morphologisch gliedern sich die 113 hyperthyreoten Patienten in 103 nodöse und 10 diffuse Strumen. In der Gruppe der knotigen Strumaformen überwiegt eindeutig die Struma colloidales microfollicularis.

Als morphologisches Substrat einer Überfunktion der Schilddrüse gelten eine diffuse oder auch herdförmige Erhöhung und Proliferation des Follikelepithels sowie eine Verminderung und Verflüssigung des Follikelkolloids. An unserem Krankengut klinischer Hyperthyreosepatienten konnten bei der routinemäßigen mikroskopischen Untersuchung in 62 % der Fälle derartige Hyperfunktionszeichen gefunden werden. In 38 % wurde die klinische Diagnose durch den histologischen Befund nicht bestätigt. Bei der Gegenüberstellung der präoperativen Grundumsatzwerte und dem Auftreten histologischer Hyperfunktionszeichen konnte keine Übereinstimmung gefunden werden.

Über die Häufigkeit morphologischer Hyperfunktion im Vergleich zu unterschiedlichen Größenkategorien der Struma informiert Abb. 16.

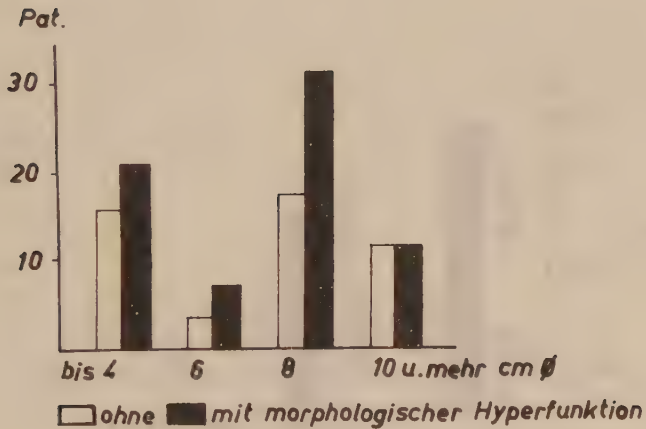


Abb. 16: Auftreten morphologischer Hyperfunktionszeichen bei unterschiedlichen Strumagrößen

Es zeigt sich eine weitgehend einheitliche Verteilung; nur in der Gruppe der sehr großen Strumen fällt die relativ geringe Zahl histologischer Hyperfunktionszeichen auf.

Auch bei der Gegenüberstellung von Entwicklungszeit und Morphologie (Abb. 17) kann eine gewisse Korrelation beobachtet werden, indem sich bei längerem Bestehen einer Struma (10 bis 20 und mehr Jahre) nur in 53,5 % histologisch eine gesteigerte Aktivität ablesen läßt.

Bei den Strumen mit einer Entwicklungszeit bis zu 5 Jahren wird eine Hyperfunktion bei gleichen Ausgangsbedingungen in 77,5 % der Fälle im histologischen Schnitt sichtbar.

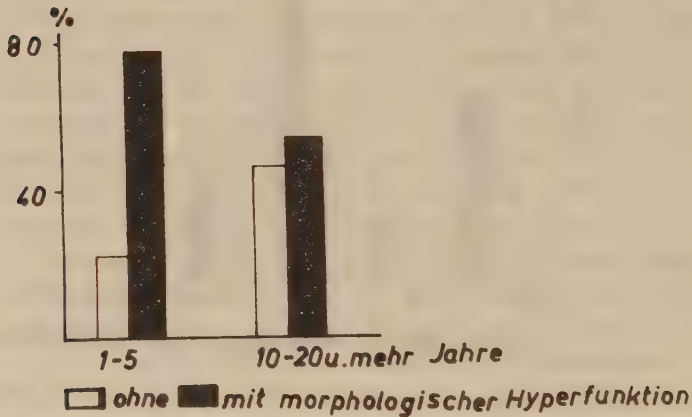


Abb. 17. Auftreten morphologischer Hyperfunktion bei unterschiedlichen Entwicklungszeiten

Die durchschnittliche Beschwerdezeit unserer Struma-patienten beträgt 1 - 2 Jahre. In diesem Zusammenhang wurde untersucht, ob die Ausbildung einer Trachealstenose mit der zeitlichen Entwicklung und dem Wachstum der Struma parallel geht. Bei der Gegenüberstellung von Entwicklungszeit der Struma und dem Auftreten bestimmter Größenklassen (Abb. 18) ist zu erkennen, daß relativ häufig nach 10-jähriger Anamnese die Struma-Patienten der operativen Therapie zugeführt werden. Naturgemäß überwiegen die kleinen Kröpfe in den ersten zwei Jahren; aber auch zu diesem Zeitpunkt sind Strumen mit einem Durchmesser von 8 - 10 cm nicht selten. Bei einer Entwicklungszeit von 20 und mehr Jahren überwiegen große Strumen.

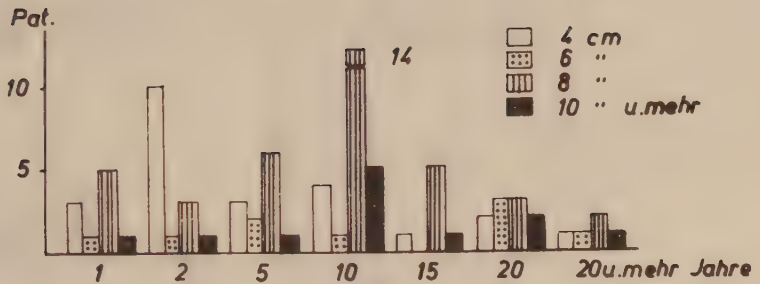


Abb. 18: Beziehungen zwischen Entwicklungszeit und Größe der Struma

Werden die verschiedenen Stenosestadien in Abhängigkeit von der Entwicklungszeit verglichen (Abb. 19), so wird sichtbar, daß eine Stenosierung um ein Drittel des Tracheallumens (Stadium I) bereits in den ersten Jahren auftritt und mit längerem Bestehen der Struma das Stadium II (Einengung bis auf die Hälfte) erreicht; eine Kompression der Trachea über halbe Lumenstärke wird erst nach 15 und mehr Jahren beobachtet.

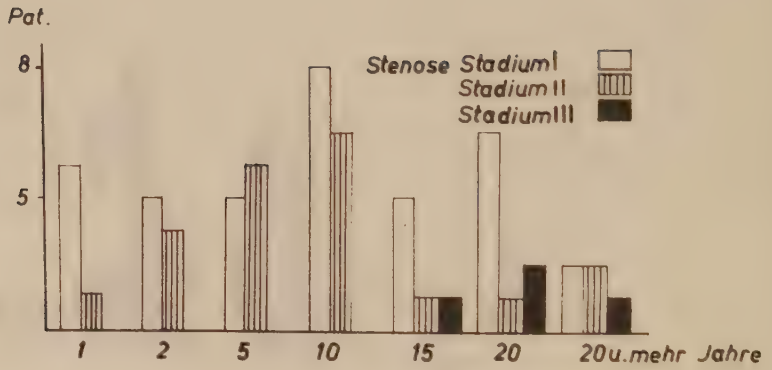


Abb. 19: Einfluß der Entwicklungszeit der Struma auf den Grad der Stenosierung der Trachea.

Strumagröße und Stenosegrade stehen nicht in linearer Beziehung (Abb. 20), vielmehr zeigt sich, daß unabhängig von der Lokalisation (cervikal, substernal) schwerste Stenosen auch bei kleinen Strumen auftreten und andererseits bei sehr großen Strumen fehlen können.

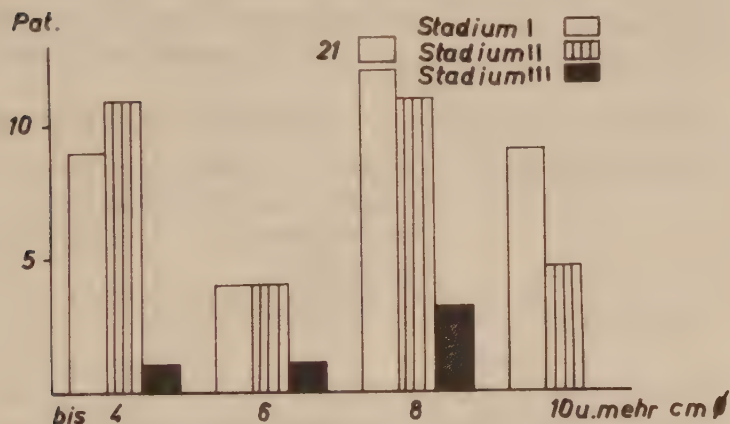


Abb. 20: Stadien der Trachealstenosierung bei unterschiedlichen Strumagrößen

In Abhängigkeit von der präoperativen Methimazolbehandlung der Hyperthyreosen (Durchschnittsdosis der 14-tägigen unmittelbaren präoperativen Therapie) wurde eine Aufteilung wie folgt vorgenommen:

Methimazoltherapie

1. <u>Dosis</u> :	4 x 2 Tbl	13
	3 x 2	9
	3 x 1	23
	2 x 1	16
	1 x 1	3

1 Tbl = 5 mg 1-Methyl-2-mercaptoimidazol

8 - 14 Tage vor Op keine Therapie	9
nur Lugol-Therapie	9

2. <u>Dauer:</u>	14 Tage	11	1 Monat	11	2 Monate	9
	3 Monate	8	4 Monate	2	5 Monate	1
	6 Monate	11	9 Monate	1	1 Jahr	9
	2 Jahre	5	unbekannt aber präoperativ	5		

Von den präoperativ nur mit Lugol'scher Lösung vorbehandelten hyperthyreoten Strumen erhielten drei Patienten lange Zeit vor der Operation auch Methimazol[®]. Die Ergebnisse liegen richten sich im allgemeinen nach folgendem Therapiechema:

- a) Kurzzeittherapie: 30 - 40 mg Methyl-Mercaptoimidazol/d
- b) Langzeittherapie: 10 mg/d in 14 Tagen steigend bis 40 mg/d; nach ca. 4 Wochen auf Erhaltungsdosis (5 - 15 mg/d) reduzieren
- c) T₃-Kombination: 20 µg Trijodthyronin/d

Auf Grund der in der Literatur gegebenen Hinweise und der Beobachtung aus eigenen Untersuchungen (181), daß nicht nur eine Proliferation des Epithels innerhalb eines Follikels, sondern auch eine summarische Zunahme des an der Hormonproduktion beteiligten Epithelanteils für eine klinisch resultierende Hyperfunktion verantwortlich sein könnte, wurde die Strumagröße in Beziehung zum Kolloidgehalt, der Epithelhöhe und der histologischen Klassifizierung gesetzt (Tab. 5, 6, und 7).

Tab. 5: Strumagröße und Kolloidgehalt (Gesamtzahl: 81)

Struma- größe (cm Ø)	Kolloidgehalt				
	kein sehr ring	= ge-	wenig	mittel	viel sehr viel
über					
14	1		3	1	3
10	3		4	9	12
8	1		6	13	16
6	-		-	1	-
4	-		-	2	1

Tab. 6: Strumagröße und Epithelhöhe

Struma- größe (cm Ø)	Epithelhöhe				
	flach	fl-kub.	ku- bisch	kkub - prism.	prisma- tisch
über					
14	-	1	-	3	4
10	3	8	6	6	8
8	3	9	14	8	4
6	-	-	-	1	-
4	-	1	2	-	-

Tab. 7: Histologische Klassifizierung und Strumagröße

Histolog. Klassi- fizierung	Strumagröße (cm Ø)				
	Über 14	10	8	6	4
Str.par.	3	5	6	-	-
par.part.coll. mif.	-	2	1	-	-
par.part.coll. nf.	1	1	2	-	-
par.part.coll.maf.	1	-	-	-	-
par. et coll. mif.	-	1	2	-	-
par. et coll. nf.	-	3	4	1	1
par. et coll. maf.	-	-	-	-	-
coll. mif.	1	8	7	-	1
coll. nf.	-	4	5	-	1
coll. maf.	-	-	2	-	-
coll. mif.part.maf.	-	1	1	-	-
coll. mif. et nf.	1	1	1	-	-
coll. mif. et maf.	1	4	5	-	-
coll. nf.et mif.	-	-	3	-	-
Hashimoto	-	-	1	-	-

Eine vergleichende Gegenüberstellung der präoperativen Mothimazoltherapie mit dem Auftreten unterschiedlicher Größenkategorien der Schilddrüse läßt keine durchgehende Abhängigkeit von der Dosis oder der Dauer des applizierten Medikamentes erkennen (Tab. 8).

Tab. 8: Dauer und Dosis der Methimazoltherapie aufgeteilt
nach unterschiedlichen Größenkategorien der Struma

	Methimazol°		Strumagröße (cm Ø)			
	Dauer	Dosis/d	4 - 6	8	10	über 14
Kurzzeittherapie	2 Wochen	35 mg	-	2	4	1
	(Ø 14 d)	15	-	1	2	1
		7,5	-	-	-	-
		8 - 14 d vor Op	1	-	-	-
		keine Therap.	(ges.: 1	3	6	1)
	4 - 8 Wo.	35	-	2	6	1.
	(Ø 42 d)	15	-	1	3	1
		7,5	-	2	2	1
		8 - 14 d vor Op	-	-	-	1
		keine Therap.	(ges.: -	5	11	4)
Langzeittherapie	3 - 6 Mo.	35	-	2	3	2
	(Ø 135d)	15	-	5	-	1
		7,5	1	4	1	-
		8 - 14 d vor Op.	-	3	-	-
		keine Therap.	(ges.: 1	14	4	3)
	1/2-2 J.	35	-	-	-	-
	(Ø 365d)	15	-	3	3	-
		7,5	-	4	1	-
		8 - 14 d vor Op	-	4	-	-
		keine Therap.	(ges.: -	11	4	-)
Dauer unbekannt, aber präop. über lange Zeit						
		35	-	-	-	-
		15	-	1	1	-
		7,5	-	1	2	-
		8 - 14 d vor Op	-	-	-	-
		keine Therap.	(ges.: -	2	3	-)
	Lugol		2	4	3	-

Zur klinischen Einteilung der Hyperthyreosen in schwere, mittlere oder leichte Formen hat man sich heute in einem mittleren Kreiskrankenhaus eines Endemiegebietes noch im wesentlichen auf das klinische Gesamtbild zu orientieren. So kann man auch ohne großapparativen Aufwand in ca. 90 % der Fälle einen hyperthyreoten Funktionszustand von einer Euthyreose abgrenzen, im Gegensatz zu 65 % der Fälle in Nichtendemiegebieten [MERTZ, 1968 (117)]. In unserem Material wurde nur in speziellen Einzelfällen vom Radiojodtest oder einer hormonanalytischen Funktionsdiagnostik Gebrauch gemacht (bei 15 Patienten Radiojodzweiphasentest mit Szintigramm, in einem Fall Bestimmung des PBJ.) In der modernen Diagnostik kann man heute durch die Bestimmung der Schilddrüsenhormone im Serum in Verbindung mit dem TRH-Test zu genauen qualitativen Aussagen kommen und in vielen Fällen auf eine aufwendige sowie strahlenbelastende Radiojoddagnostik verzichten (168). Die Ergebnisse der Radiojoduntersuchungen sowie die dazugehörigen morphometrisch ermittelten E/K-Indices bei angegebener Methimazoltherapie sind in Tab. 9 wiedergegeben.

Insgesamt erhielten von den 73 mit Methimazol^o vorbehandelten Patienten 31 Methimazol^o in einer Kurzzeittherapie von 2 - 8 Wochen und 42 über eine Zeit von 1/4 bis 2 Jahre (Langzeittherapie). Die tägliche Methimazoldosis (bzw. Op-Vorbereitung nur mit Lugol'scher Lösung) richtete sich nach dem klinischen Bild, vorwiegend dem subjektiven Allgemeinbefinden, dem Blutdruck und der Pulsfrequenz (Grundumsatzbestimmung nach Read), die präoperativ als Zeichen einer euthyreoten Stoffwechsellaage normale Werte

Tab. 9: Radiojoddiagnostik

(Gesamtzahl: 15)

Jodaufnahme: Radiojodaufnahme der Schilddrüse (in % der applizierten Aktivität)

Serumjodaktivität: ¹³¹Jod-Aktivität des Serums nach 48 Stunden (in % der applizierten Aktivität pro Liter Serum)PBI: ¹³¹Jod-Aktivität des Serums nach 48 Std. (in % proteingebundener Aktivität)

Nr.	Jodaufnahme 2 h 24 h 60 h	Serumjodakt. nach 48 h	PBI	Beurteilung	Zeitpunkt der Untersuchung vor während nach Methimazoltherapie	Index	Tage bis Op.
29	schnell	60	0,13	Jodmangelzu- stand	x	1,0053	10
35	oberhalb d. Norm	-	1,4	Hyperthyreose	x	2,4385	22
34	oberhalb d. Norm, kein Abfall	0,07	-	Jodmangelzu- stand	x	0,5451	16
44	oberhalb d. Norm, minim. Abfall	0,05	-	kompens. Hyper- plasie	x	6,6901	9
51	71 68 53	3,2	2,4	Hyperthyreose	x	3,5767	16
53	oberhalb d. Norm, dtl. Abfall	1,06	0,7	Hyperthyreose (Rezidivstr.)	x	2,2636	250
56	55 74 65	1,61	1,0	Hyperthyreose	x	55,8000	200
58	87 63 39	5,7	4,2	(+kalter Kn.)	x	1,3778	14
60	67 88 83	0,73	0,55	Hyperthyreose	x	2,1969	42
68	85 76 63	0,99	0,77	erhöhter Radiojod- umsatz	x	3,0409	56
69	oberhalb d. Norm, kein Abfall	0,003	-	Hyperthyreose vermehrte Radiojod- aufnahme	x	1,2119	360
77	oberhalb d. Norm, kein Abfall	0,05	-	vermehrte Radiojod- aufnahme	x	0,4304	90
78	72 87 89	0,03	-	kompens. Hyperplasie	x	0,8248	180
81	24 45 45 nach 3-täg. Gabe von 70 79 80 Thyreotrop.	0,33 -	-	Verd. auf komp. Adenom	x	-	-
82	34 81 77	0,12	-	Beweis eines komp. Adenoms Euthyreose (+warmer Kn.)	x (Hashimotothyreoiditis)	2,8113	16
				Lugol	Lugol	2,8113	11

aufweisen sollte. Die diagnostische Bedeutung des Blutdruckes bzw. der Änderung der Blutdruckamplitude und der Pulsfrequenz ergibt sich aus einer hohen Konkordanz zur ¹³¹Jodaufnahme im Radiojodzweiphasentest sowie aus einer eindeutigen Korrelation der Parameter untereinander (Irrtumswahrscheinlichkeit α 1 - 5 %) [LEITER 1972 (15)]. So konnten auch GHIONE und Mitarb. [1974 (47)] nachweisen, daß die haemodynamischen Veränderungen bei der Hyperthyreose eine Folge der Schilddrüsenhormone selbst darstellen. Bei den mit Methimazol und Lugol sowie nur mit Lugol vorbehandelten Strumen betrug die durchschnittliche präoperative Pulsfrequenz 80,1/min. Somit läßt sich eine klinische Unterteilung der Hyperthyreosepatienten in unterschiedliche Schweregrade auf Grund der notwendigen Methimazoldosis vornehmen, bei der ein Rückgang der vorbestehenden Tachykardie und Reduzierung der überhöhten Blutdruckamplituden erreicht wurden (Tab. 10).

Tab. 10: Einteilung der hyperthyreoten Strumen nach der erforderlichen Menge der verabfolgten Methimazoldosis pro die (1 Tbl Methimazol^o = 5 mg 1-Methyl-2-mercaptoimidazol)

Hyperthyreosegrad	Methimazoldosis	Zahl (-)
schwer	30 - 40 mg	22
mittel	5 - 15 mg	42
leicht	8 - 14 Tage präop. Ø	9
	nur Lugol'sche Lsg.	9
Gesamtzahl:		82

Bei den präoperativ nur mit Lugol vorbehandelten Patienten handelte es sich um nodöse Strumaformen mit nur sehr geringer hyperthyreoter Symptomatik und in einem Fall nuklear-medizinisch um ein kompensiertes toxisches Adenom; histologisch erwies sich dieser Fall als Thyreoiditis Hashimoto (Patient Nr. 81, Histol.-Nr. 11549/70, chronische lymphozytär-hypertrophische Strumitis - Hashimoto -).

Über mögliche Beziehungen des Schweregrades der Hyperthyreose zum histologischen Bild der Drüse informiert Tab. 11.

Tab. 11: Histologische Klassifizierung und Schweregrad der Hyperthyreose entsprechend der verabfolgten Methimazoldosis/d (siehe Tab. 10)

Histologische Klassifizierung	Hyperthyreose-Schweregrad		
	leicht	mittel	schwer
Str.par.	2	10	2
par.part.coll.mif.	-	2	1
par.part.coll.nf.	-	3	1
par.part.coll.maf.	1	-	-
par.et coll. mif.	1	1	1
par.et coll. nf.	3	4	2
par. et coll. maf.	-	-	-
coll. mif.	3	9	5
coll. nf.	2	5	3
coll. maf.	-	1	1
coll. mif.part.maf.	1	1	-
coll. mif.et nf.	1	1	1
coll. mif.et maf.	2	4	4
coll. nf. part.mif.	2	1	-
Hashimoto (komp. Adenom)	1	-	-

Zur Untersuchung des Therapieeinflusses von Methimazol^o und des Auftretens von histologischen Hyperfunktionszeichen (Proliferationsreiz unter thyreostatischer Therapie) (Tab. 12) wurde die täglich verabreichte Methimazoldosis sowie die Dauer der Therapie in Beziehung zur Epithelhöhe und dem veränderten Kolloidgehalt gesetzt (Tab. 13 und 14).

Tab. 12: Auftreten morphologischer Hyperfunktionszeichen (HZ)
bei unterschiedlicher Methimazolapplikation

Methimazol ^o				
Dauer	Dosis	dtl. HZ	HZ	keine HZ
Kurzzeittherapie	2 Wochen	1	2	3
	(Ø 14 d)	2	1	.
	7,5	-	-	-
	8 - 14 d vor OP	-	1	-
	keine Therap.	(ges.3	4	4)
	4 - 8 Wo.	3	6	-
	(Ø 42 d)	1	3	1
	7,5	1	2	2
	8 - 14 d vor OP	-	1	(möglich)
	keine Therap.	(ges.5	12	3)
Langzeittherapie	3 - 6 Mo.	-	4	3
	(Ø 135 d)	1	3	2
	7,5	2	2	2
	8 - 14 d vor OP	-	1	2
	keine Therap.	(ges.3	10	9)
	1/2 - 2 J.	-	-	-
	(Ø 365 d)	1	4	1
	7,5	-	4	1
	8 - 14 d vor OP	-	2	2
	keine Therap.	(ges.1	10	4)
Dauer unbekannt, aber präop. über lange Zeit				
	35	-	-	-
	15	-	2	-
	7,5	-	2	1
	8 - 14 d vor OP	-	-	-
	keine Therap.	(ges. -	4	1)
	Lugol	3	2	4

Tab. 13: Unterschiedliche Epithelhöhe (prismatisch, kubisch-prismatisch, kubisch, flach-kubisch, flach) in Abhängigkeit von der Methimazolapplikation.

Methimazol ^o Dauer	Dosis/d	Epithelhöhe				
		prism.	k.-prism.	kub.	fl.-kub.	flach
2 Wochen (Ø 14 d)	35 mg	1	3	-	-	2
	15	2	-	-	2	-
	7,5	-	-	-	-	-
	8 - 14 d vor Op	-	1	-	-	-
	keine Therap. (ges.3)	-	4	-	2	2)
4 - 8 Wo. (Ø 42 d)	35	1	2	5	1	-
	15	1	2	1	-	1
	7,5	1	-	1	3	-
	8 - 14 d vor Op	1	-	-	-	-
	keine Therap. (ges.4)	-	4	7	4	1)
3 - 6 Mo. (Ø 135 d)	35	-	4	-	2	1
	15	2	1	2	1	-
	7,5	2	2	2	-	-
	8 - 14 d vor Op	-	1	1	1	-
	keine Therap. (ges.4)	-	8	5	4	1)
1/2 - 2 J. (Ø 365 d)	35	-	-	-	-	-
	15	1	-	3	2	-
	7,5	1	1	2	1	-
	8 - 14 d vor Op	-	-	2	1	1
	keine Therap. (ges.2)	-	1	7	4	1)
Dauer unbekannt, aber präop. über lange Zeit						
	35	-	-	-	-	-
	15	2	-	-	-	-
	7,5	1	-	1	1	-
	8 - 14 d vor Op	-	-	-	-	-
	keine Therap. (ges.3)	-	-	1	1	-)
	Lugol	-	1	2	4	1

Tab. 14: Unterschiedlicher Kolloidgehalt (sehr viel, viel, mittel, wenig, sehr gering - kein) in Abhängigkeit von der Methimazolapplikation

Methimazol ^o		Kolloidgehalt				
Dauer	Dosis/d	s.viel	viel	mittel	wenig	s.gering - kein
2 Wochen (Ø 14d)	35 mg	1	2	3	-	-
	15	-	2	-	2	-
	7,5	-	-	-	-	-
	8 - 14 d vor Op	-	-	1	-	-
	keine Therap.	(1	4	4	2	- gesamt)
4-8 Wo. (Ø 42d)	35	-	2	4	3	-
	15	-	3	1	-	1
	7,5	-	3	1	1	-
	8 - 14 d vor Op	-	-	-	1	-
	keine Therap.	(-	8	6	5	1 gesamt)
3-6 Mo. (135d)	35	1	3	2	-	1
	15	-	2	1	2	1
	7,5	1	1	4	-	-
	8-14 d vor Op	-	1	2	-	-
	keine Therap.	(2	7	9	2	2 gesamt)
1/2-2 J. (Ø 365 d)	35	-	-	-	-	-
	15	-	3	1	1	1
	7,5	1	1	2	1	-
	8 - 14 d vor Op	-	4	-	-	-
	keine Therap.	(1	8	3	2	1 gesamt)
Dauer unbekannt, aber präop. über lange Zeit						
	35	-	-	-	-	-
	15	-	-	1	1	-
	7,5	-	2	-	-	1
	8 - 14 d vor Op	-	-	-	-	-
	keine Therap.	(-	2	1	1	1 gesamt)
	Lugol	1	3	3	1	-

5.3.2. Morphometrische Befunde

Von den 98 Patienten aller drei Untersuchungsgruppen (hyperthyreote Struma, endemisch euthyreote Struma, Normalschilddrüse) wurden insgesamt 97 histologische Präparate morphometrisch erfaßt; nur in einem Falle (Patient Nr. 81) (Struma Hashimoto) konnte kein E/K-Index gebildet werden.

Das Durchschnittsalter der zur morphometrischen Untersuchung gelangten 82 hyperthyreoten Strumen betrug 38,5 Jahre, das der euthyreoten endemischen Strumen sowie der Normalschilddrüsen aus dem Obduktionsgut 40,1 bzw. 40,6 Jahre. Der älteste Patient war 63, der jüngste 17 Jahre alt.

Im Einzelnen fand sich folgende Altersverteilung:

<u>Patienten-</u> <u>zahl</u>	<u>Alter</u>
2	0 - 20
21	21 - 30
24	31 - 40
21	41 - 50
11	51 - 60
3	60 Jahre

Mit 74 weiblichen Patienten dominieren die Frauen eindeutig gegenüber den 8 männlichen Patienten; daraus ergibt sich ein Geschlechtsverhältnis von 1 : 9 (gleiches Verhältnis bei der Kontrollgruppe euthyreoter Strumen).

Die stereologischen Ergebnisse mit den Einzelwerten des Epithel-, des Kolloid- und des Stromaanteils, der E/K-Indices sowie die morphologische Klassifikation der untersuchten Strumen sind in Tab. 15 zusammengefaßt.

Tab. 15: Einzelergebnisse der morphometrischen Messungen (pro Präparat 2000 Meßpunkte) an 98 Schilddrüsenpräparaten mit den durchschnittlichen E/K-Indexwerten sowie der prozentualen Gewebsverteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen.

(Th. = Thyreoidea; St. = Struma; coll. = colloides; par. = parenchymatosa; mif. = microfollicularis; nf. = normofollicularis; maf. = macrofollicularis; part. = partim; pap. Prol. = papilläre Proliferationen; cyst. = cystica)

Nr. Präparat	histolog. Klassifizierung	Epithel	Kolloid	Stroma	E/K-Index
<u>I. Normalschilddrüsen aus dem Sektionsgut (Kontrollgruppe)</u>					
1	725/74 Th.coll.nf.	1078	740	182	1,4567
2	795/74 Th.par.et coll.nf.	1362	480	158	2,8375
3	600/74 Th.coll.nf.	815	1180	5	0,6907
4	739/74 Th.coll.nf.	689	1186	125	0,5809
5	608/74 Th.coll.nf.et mif.	693	1288	19	0,5130
6	850/74 Th.coll.nf.et mif.	533	1454	11	0,3666
		43,1 %	52,7 %	4,2 %	Ø 0,8178
<u>II. Endemische euthyreote Strumen (Kontrollgruppe)</u>					
1	3190/71 St.coll.mif. part. nf.	1202	789	9	1,5234
2	7592/71 St.coll.mif.	691	1285	24	0,5377
3	13769/71 St.coll.mif.	328	1662	10	0,1974
4	897/72 St.coll.nf.	860	1048	92	0,8206
5	6277/72 St.coll.maf.et mif.	347	1629	24	0,2310
6	9429/72 St.coll.mif.part. maf.	812	1174	14	0,6916
7	16933/72 St.coll.mif.part. nf.	1039	727	234	1,4291
8	18191/72 St.coll.maf. et mif.	617	1358	25	0,4543
9	20754/72 St.par.part.cyst. et nf.	1601	238	161	6,7268
10	23421/72 St.coll.maf.	819	989	192	0,8281
		41,6 %	54,5 %	3,9 %	Ø 0,7633

Nr.	Präparat	histolog. Klassifizierung	Epithel	Kolloid	Stroma	E/K- Index
<u>III. Strumae hypothyreoticae</u>						
1	13713/65	St.coll.nf.+pap. Prol.	1106	781	113	1,4161
2	13102/65	St.coll.mif.et maf.part.cystica	1091	728	181	1,4926
3	2907/65	St.coll.nf.+pap. Prol	1168	665	167	1,7563
4	2867/65	St.coll.mif.	379	1549	72	0,2447
5	2015/65	St.coll.maf.	247	1687	66	0,1464
6	1778/65	St.coll.nf.part.mif.	591	1294	115	0,4567
7	662/65	St.coll.nf.	689	1209	102	0,5699
8	9533/66	St.coll.nf.part. mif.	1029	935	36	1,1005
9	7385/66	St.coll.mif.et maf.	914	1057	29	0,8647
10	6905/66	St.coll.mif.	671	1308	21	0,5130
11	4512/66	St.coll.mif.	1008	839	53	1,2014
12	4103/66	St.par.part. coll. nf.	1467	512	21	2,8652
13	4174/66	St.coll.mif.	604	1268	128	0,4763
14	3094/67	St.coll.mif.	811	1168	21	0,6944
15	5929/67	St.par.et coll. nf.	1231	721	67	1,7289
16	5942/67	St.coll.mif.	932	1007	61	0,9255
17	8336/67	St.coll.mif.	876	1074	50	0,8156
18	9279/67	St.par.	1673	320	7	5,2281
19	9677/67	St.coll.mif.part. maf.	1279	651	70	1,8579
20	9680/67	St.par.part.coll. mif.	1748	252	-	6,5165
21	11694/67	St.par.	1776	177	47	10,0338
22	12346/67	St.par.	1637	330	33	4,9606
23	965/68	St.coll.nf.part. mif.	1271	702	27	1,8105
24	3191/68	St.par.part.coll. nf.	759	1176	65	0,6454

Mr.	Präparat	histolog. Klassifizierung	Epithel	Kolloid	Stroma	E/K- Index
25	4925/68	St.coll.mif. + pap. Prol.	873	1060	67	0,8228
26	6319/68	St.coll.nf.	778	1183	39	0,6576
27	9549/68	St.coll.nf.	1467	530	3	2,7679
28	11409/68	St.par.	1594	247	159	6,4524
29	13038/68	St.coll.mif.	951	946	103	1,0053
30	13137/68	St.coll.mif.	1106	817	77	1,3537
31	13548/68	St.par.	1770	212	18	8,3490
32	15850/68	St.coll.nf.	1088	882	30	1,2335
33	16438/68	St.coll.mif.et nf.	484	1500	16	0,3227
34	3839/69	St.coll.mif.et maf.	703	1290	7	0,5450
35	4513/69	St.par.part.coll. nf. + pap.Prol.	1368	561	71	2,4385
36	4984/69	St.par.	1679	282	39	5,9539
37	5122/69	St.coll.mif.et maf. + pap. Prol.	881	1061	58	0,8304
38	6298/69	St.coll.mif. et nf.	1182	755	63	1,5655
39	6909/69	St.par.et coll.mif.	641	1299	60	0,4934
40	8936/69	St.coll.mif.	739	1241	20	0,5942
41	9985/69	St.coll.nf.	1231	727	42	1,6932
42	11645/69	St.par.	1660	245	95	6,7755
43	16888/69	St.par.et coll.mif.	726	1213	61	0,5985
44	16889/69	St.par.	1425	213	362	6,6901
45	17461/69	St.par.et coll.nf.	1369	417	214	3,2829
46	18306/69	St.par.	1790	120	90	14,9166
47	18310/69	St.par.et coll.nf.	1288	625	87	2,0108
48	19210/69	St.coll.mif.	760	1209	31	0,6286
49	4582/70	St.par.part.coll. nf.	1306	556	138	2,3489
50	6163/70	St.par.part.coll. maf.	1797	182	21	9,8736
51	8427/70	St.par.et coll.nf.	1538	430	32	3,5767
52	8429/70	St.coll.mif.et maf.	1047	865	88	1,2104
53	8648/70	St.par.et coll.nf.	1288	569	143	2,2636
54	8843/70	St.coll.mif.	1033	941	26	1,0978
55	8845/70	St.par.et coll.nf.	1618	377	5	4,2918

Nr.	Präparat	histolog. Klassifizierung	Epithel	Kolloid	Stroma	E/K- Index
56	8886/70	St.par.	1953	35	12	55,8000
57	9261/70	St.coll.mif.part. maf.	535	1409	56	0,3797
58	9258/70	St.par.part.coll. mif.	1145	831	24	1,5
59	9349/70	St.coll.maf.	368	1624	8	0,2266
60	10209/70	St.coll.nf.	1305	594	101	2,1969
61	11004/70	St.par.cyst.	1271	551	178	2,3067
62	11965/70	St.coll.mif.	594	1391	15	0,4270
63	12193/70	St.coll.nf.	1246	634	120	1,9653
64	12561/70	St.coll.mif.	605	1324	71	0,4569
65	12731/70	St.coll.mif. et maf.	931	1012	57	0,9200
66	12872/70	St.par.	1535	327	138	4,6942
67	13972/70	St.coll.mif.	1394	555	51	2,5117
68	13135/70	St.par.part.coll. mif.	1414	465	121	3,0409
69	15378/70	St.coll.mif. et maf.	1001	826	173	1,2119
70	16092/70	St.coll.mif.	1010	935	55	1,0802
71	17131/70	St.coll.mif. et maf.	498	1491	11	0,3340
72	17132/70	St.par.et coll.nf.	1395	530	75	2,632
73	17687/70	St.par.part.coll. mif.	1502	395	103	3,8025
74	19831/70	St.par.	1746	189	65	9,2
75	4428/69	St.par.et coll. nf. + pap. Prol.	1147	790	63	1,4119
76	12348/69	St.coll.mif. et maf.	593	1371	36	0,4325
77	19069/69	St.coll.mif.et maf.	587	1364	49	0,4304
78	9723/70	St.coll.mif.et nf.	866	1050	84	0,8248
79	11275/70	St.par.et coll.nf. part.cyst.	1155	671	174	1,7214
80	11549/70	St.coll.nf.	1193	699	108	1,7067
81	13019/70	Chronnische, lymphozytär-hypertrophische (Hashimoto)				Strumitis
82	18303/70	St. par.	1341	477	182	2,8113

51,3 % 44,6 % 4,1 % Ø 1,1502

Bei der Darstellung der prozentualen Verteilung der Volumenrelationen unterschiedlicher Gewebsanteile (Abb. 21) zeigt sich im Vergleich zur Normalschilddrüse mit einem Epithel- und Kolloidanteil von 43,1 bzw. 52,7 % eine geringe Abnahme des Epithels bei den endemisch euthyreoten Strumen zugunsten einer Kolloidvermehrung auf 54,5 %.

Umgekehrt nimmt bei hyperthyreoten Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hyperthyreose (Lugol = leichte Hyperthyreosen) der Kolloidgehalt um nahezu 15 % gegenüber den euthyreoten Strumen ab, während der epitheliale Anteil der mit Methimazol^o vorbehandelten Patienten (überwiegend mittlere und schwere Hyperthyreosen) durchschnittlich 55,6 % des Drüsenparenchyms einnimmt. Die Menge des Stromas verhält sich bei allen Untersuchungsgruppen weitgehend konstant.

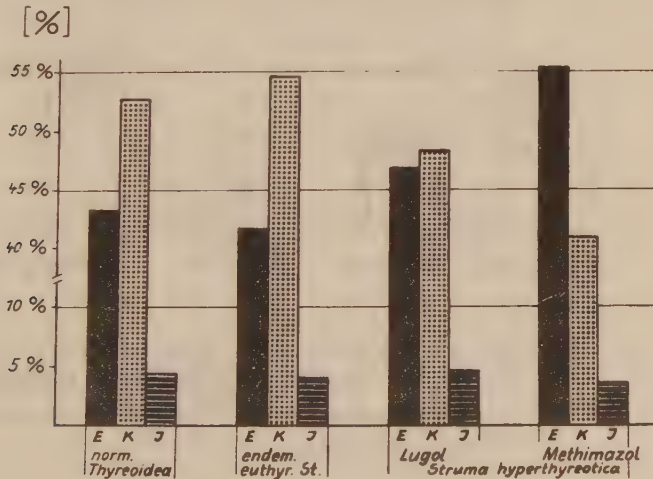


Abb. 21: Prozentuale Verteilung der Volumenrelationen unterschiedlicher Gewebsbestandteile (E = Epithel, K = Kolloid, I = Stroma)

Der durchschnittliche E/K-Index in den einzelnen Untersuchungsgruppen beträgt (siehe Abb. 22):

normale Thyreoidea (Obduktionsgut) (n = 6)	0,8178
endemisch euthyreote Struma (n = 10)	0,7633
Struma hyperthyreotica (n = 81)	1,1502
Methimazol ^o (n = 73)	1,3594
Lugol (n = 8)	0,9730

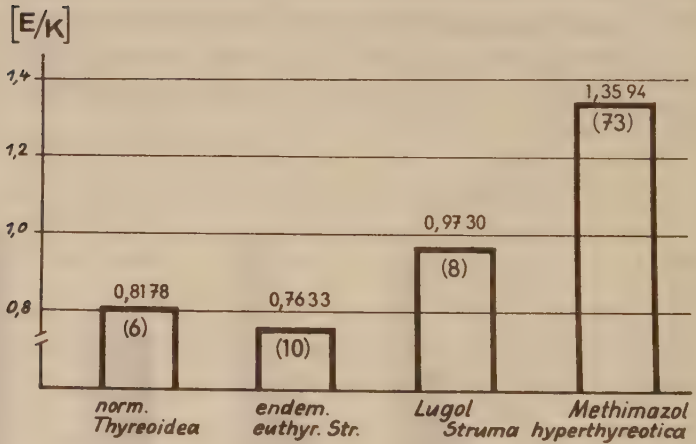


Abb. 22: Durchschnittliche E/K-Indexwerte der einzelnen Untersuchungsgruppen (Summation und Mittelwertberechnung der prozentualen Gewebsanteile)

Über die Abhängigkeit des E/K-Index von der Höhe des Epithels, dem Kolloidgehalt sowie der Kombination beider Gewebekomponenten informieren Abb. 23, 24 und 25.

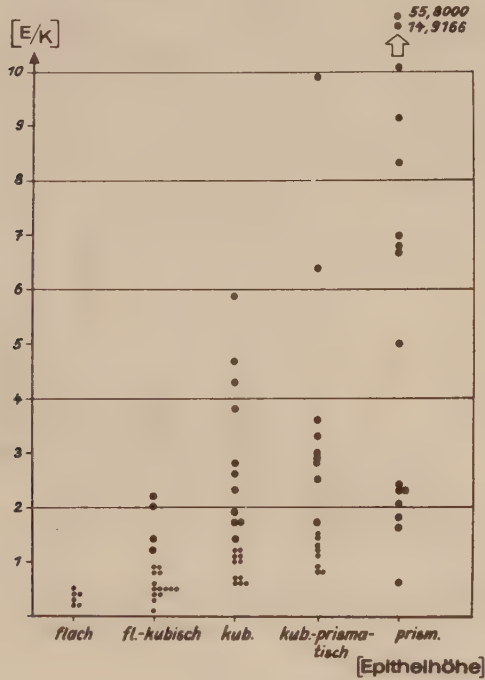


Abb. 23: Abhängigkeit des E/K-Index von der Epithelhöhe

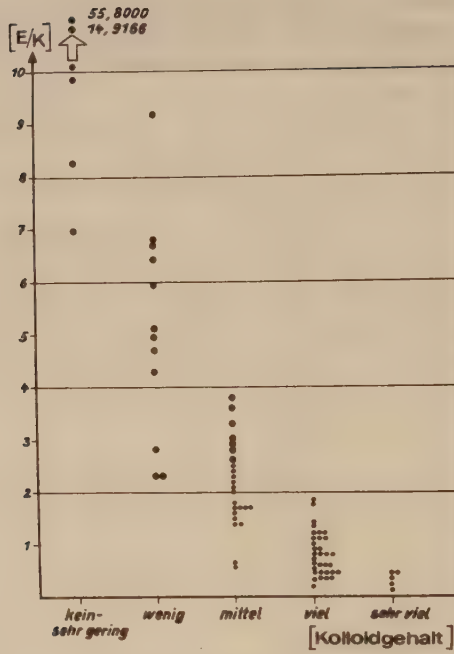


Abb. 24: Abhängigkeit des E/K-Index vom Kolloidgehalt

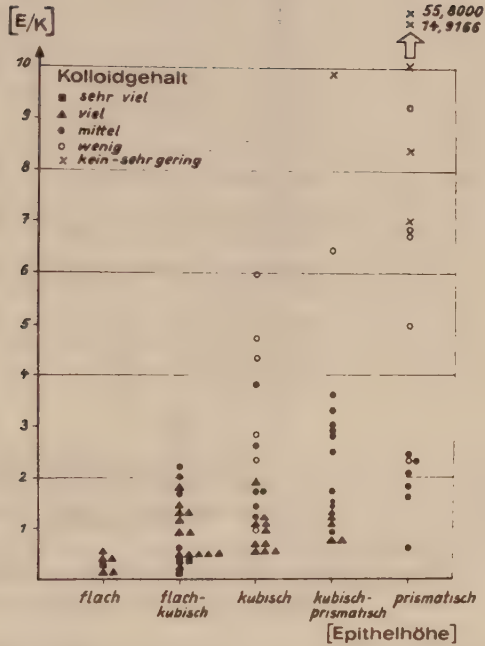


Abb. 25: Beziehungen zwischen E/K-Index, Epithelhöhe und Kolloidgehalt

Eine positive Korrelation findet sich gleichfalls zwischen dem E/K-Index und dem histologischen Befund, besonders bei den reinen parenchymatösen und colloidalen Strumaformen, aber auch in einer summarischen Darstellung unter Einbeziehung der einzelnen Mischformen (Abb. 26).

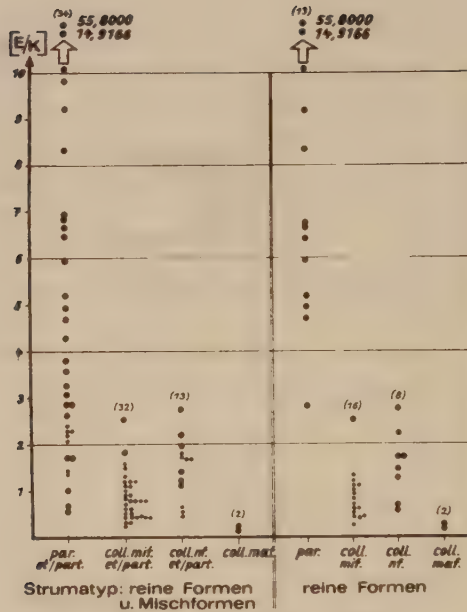


Abb. 26: Beziehungen zwischen E/K-Index und histologischem Strumabefund

Tab. 15: Adenomformen in hyperthyreoten nodösen Strumen

Präp. Nr.	Adenomform	E/K-Index
(28)	onkozytöres Adenom	1,0)
36	Adenoma parenchymatosum trabeculare partim tubulare	6,0
(39)	hellzelliges Adenom (gemessen mikrofollikuläre Gewebsbezirke)	1,5)
42	Adenoma parenchymatosum tubulare partim follikulare	6,8

Fortsetzung Tab. 15:

Präp. Nr.	Adenomform	E/K-Index
(44	Adenom mit hochgradiger Zellpolymorphie und Riesenzellbildung (Malignitätsverdacht)	6,7)
46	Adenoma parenchymatosum trabeculare partim tunulare	14,9
56	Adenoma parenchymatosum trabeculare partim tubulare	55,8
66	Adenoma parenchymatosum trabeculare partim tubulare	4,7
74	Adenoma parenchymatosum trabeculare partim tubulare	9,2

Bei den 82 morphometrisch untersuchten Strumaresektaten von den insgesamt 113 klinischen Hyperthyreosepatienten finden sich histologisch Hyperfunktionszeichen in folgender Häufigkeit:

ohne Hyperfunktionszeichen	n = 25	(30,5 %)
Hyperfunktionszeichen	n = 42	(51,2 %)
deutliche Hyperfunktionszeichen	n = 15	(18,3 %)

Der E/K-Index als morphometrisches Kriterium für den Funktionszustand der Struma korreliert gut mit dem Auftreten histologischer Hyperfunktionszeichen (Abb. 27).

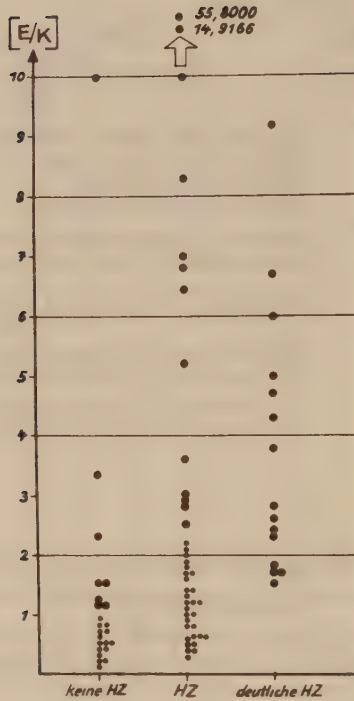


Abb. 27: Beziehungen zwischen dem E/K-Index und dem Auftreten morphologischer Hyperfunktionszeichen

Abb. 28 zeigt eine graphische Darstellung der prozentualen Häufigkeit histologischer Hyperfunktionszeichen bei unterschiedlichen Größenskategorien der Struma sowie die einzelnen dazugehörigen E/K-Indices innerhalb der Vergleichsgruppe (siehe auch Abb. 16).

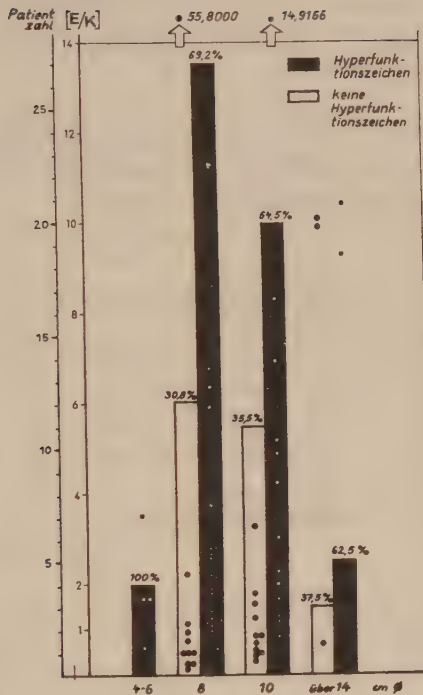


Abb. 28: Beziehung zwischen dem E/K-Index und dem Auftreten morphologischer Hyperfunktionszeichen bei unterschiedlichen Größenkategorien

Neben der Gesamtdosis an Methimazol^o könnten sowohl die tägliche Einzeldosis als auch die Dauer der Therapie für eine Follikelproliferation mit Epithelerhöhung bzw. Abnahme des Follikelkolloids verantwortlich sein.

Tatsächlich finden sich aber weder von der täglichen Medikamentendosis noch von der Behandlungsdauer abhängige Veränderungen, die für bestimmte Therapiegruppen charakteristisch wären. Auch bei Hinzuziehen des E/K-Index als Bezugsgröße lassen sich keine methimazolabhängigen Unterschiede erkennen (Tab. 16).

Tab. 16: E/K-Index (in Gruppen zusammengefaßt, siehe Seite 54) bei unterschiedlicher Methimazol-applikation

	Methimazol ^D		E/K-Index					
	Dauer	Dosis/d	I	II	III	IV	V	VI
Kurzzeittherapie	2 Wochen (Ø 14d)	35 mg	2	1	2	1	-	-
		15	-	3	1	-	-	-
		7,5	-	-	-	-	-	-
		8-14 d vor Op. keine Therapie	-	-	-	1	-	-
			(2	4	3	2	-	- ges.)
	4 - 8 Wo. (Ø 42d)	35	1	4	1	3	-	-
		15	1	2	1	1	-	-
		7,5	1	2	1	1	-	-
		8-14 d vor Op. keine Therap.	-	-	-	1	-	-
			(3	8	3	6	-	- ges.)
Langzeittherapie	3 - 6 Mo. (Ø 135 d)	35	2	2	2	1	-	-
		15	-	3	-	2	-	1
		7,5	1	1	4	-	-	-
		8-14 d vor Op. keine Therapie	1	1	1	-	-	-
			(4	7	7	3	-	1 ges.)
	1/2-2 J. (Ø 365 d)	35	1	3	1	1	-	-
		15	1	1	3	-	-	-
		7,5	1	1	2	-	-	-
		8-14 d vor Op. keine Therapie	-	-	-	-	-	-
			(3	5	6	1	-	- ges.)
	Dauer unbekannt, aber präop. über lange Zeit	35	-	-	1	1	-	-
		15	-	2	-	-	1	-
		7,5	-	-	-	-	-	-
		8-14 d vor Op. keine Therapie	-	-	-	-	-	-
			(-	2	1	1	1	- ges.)
		Lugol	3	2	3	-	-	-

Über die Höhe des E/K-Index bei unterschiedlicher Gesamtdosis an Methimazol^o informiert Tabelle 17.

Tab. 17: Abhängigkeit des E/K-Index von der Gesamtmethimazoldosis

(Gesamtzahl: 76, 5 Patienten ohne genaue Angabe, 1 Hashimoto)

durchschnittliche tägliche Methimazoldosis:

- 8 - 14 Tage präoperativ kein Methimazol^o (nur Lugol, L)
- 2 - 1 x 1 Tbl./d = Ø 7,5 mg/d
- 3 x 1 Tbl./d = 15 mg/d
- 3 - 4 x 2 Tbl./d = Ø 35 mg/d

durchschnittliche Therapiedauer in Tagen
Gesamtdosis in mg

Tagesdosis (mg)	Dauer (Tage)	Gesamtdosis (mg)	E/K-Index					
			I	II	III	IV	V	VI
(L)	5 - 8		5	4	6	2	-	-
15	14	210	-	3	1	-	-	-
7,5	42	315	1	2	1	1	-	-
35	14	490	2	1	2	1	-	-
15	42	630	1	2	1	1	-	-
35	42	1470	1	4	1	3	-	-
7,5	135	1012,5	1	1	4	-	-	-
15	135	2025	-	3	-	2	-	1
7,5	365	2737,5	1	1	3	-	-	-
35	135	4725	2	2	2	1	-	-
15	365 u.	5475 u.	1	3	1	1	-	-

Auch in der graphischen Darstellung der in Tab. 17 zusammengefaßten Ergebnisse läßt sich bei steigender Gesamtdosis des Medikamentes keine Korrelation zum prozentualen Epithel-Kolloidanteil (E/K-Index) nachweisen (Abb. 29).

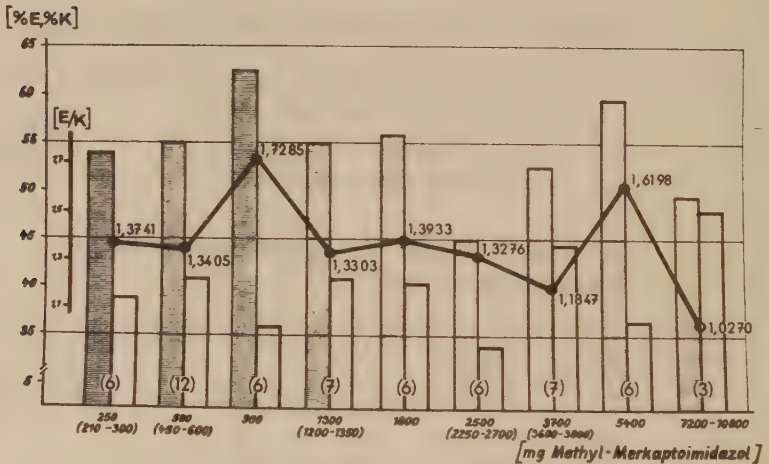


Abb. 29: Beziehungen zwischen der prozentualen Epithel- und Kolloidverteilung (Epithel: dunkle, Kolloid: helle Säulen), dem E/K-Index und der Methimazolgesamtdosis

6. Diskussion

Methimazol^o stellt das zur Zeit gebräuchlichste Thyreostatikum zur Behandlung von Schilddrüsenüberfunktionen dar. Es zeichnet sich besonders durch seine große therapeutische Breite und eine hohe Effektivität bei geringen Nebenwirkungen aus (5, 18, 22, 45, 89, 92, 112, 143, 167, 173, 191). In letzter Zeit hat sich eine kurzzeitige thyreostatische Behandlung mit oder ohne Kombination nach Plummer (Lugol'sche Lösung) durchgesetzt (30, 48, 196, 200). Sie benötigt gegenüber der bisherigen Vorbehandlung nur mit anorganischem Jod (Plummer) eine kürzere Therapiedauer bei wesentlich geringerer Komplikationsrate post operationem (30). So trat bei keinem unserer mit Methimazol^o und Lugol'scher Lösung vorbehandelten Hyperthyreosepatienten eine thyreotoxische Krise auf. In 57,5 % der Fälle wurde zunächst eine konservative Langzeitbehandlung mit Methimazol^o durchgeführt, um eine Operation zu umgehen. Häufig limitierte jedoch die anhaltende Größenzunahme der Schilddrüse eine längerdauernde konservative Therapie, so daß trotz guter funktioneller Hormoneinstellung zunehmend mechanische Faktoren eine baldige Operation notwendig machten.

Entgegen zahlreichen tierexperimentellen Beobachtungen über den Einfluß thyreostatischer Medikamente (9, 41, 42, 58, 85, 100, 119, 153, 160, 174) oder einer direkten TRF- bzw. TSH-Stimulation (25, 35, 42, 123, 171) auf histologische sowie histotopochemische Veränderungen (71) der Schilddrüse im Sinne einer Hyperfunktion, existieren kaum vergleichbare Untersuchungen an menschlichen Drüsen oder sie wurden nicht in Beziehung zur verabreichten medikamentösen Therapie gesetzt (9, 55, 165). Aus dem Jahre 1951 stammt eine Mitteilung von STONE und Mitarb. (167) über Unter-

suchungen der Schilddrüsenhistologie sowie des Obduktionsbefundes von fünf wegen Hyperthyreose mit Methimazol^o ("tapazole") behandelter Patienten. YGGEN und SELJEDID [1973 (28)] berichten über 57 Patienten (nur diffuse hyperthyreote Strumen), die sie in Abhängigkeit von einer unterschiedlichen thyreostatischen Vorbehandlung auf gemeinsam auftretende histologische Veränderungen im Operationspräparat untersuchten. YOUNG, SWANSON, BECK und MICHIE [1975 (206)] fanden bei einer histometrischen Untersuchung von Schilddrüsen Gewebe nach subtotaler Thyreodektomie wegen primärer Thyreotoxikose und im Hinblick auf mögliche Beziehungen des Auftretens postoperativer Hypothyreosen zum histologischen Befund keine Beziehungen zwischen ihren Ergebnissen und der Dauer der präoperativen Methimazol- und Lugolapplikation.

Daneben wird in der Literatur im Unterschied zu experimentellen Untersuchungen immer wieder auf eine Diskrepanz zwischen klinischen Befunden und medikamentöser Therapie sowie histologischen Ergebnissen hingewiesen (8, 9, 28, 29, 30, 55, 57, 90, 125, 149, 165, 207). Diese von Tierversuchen abweichenden Resultate könnten u. a. folgende Gründe haben:

1. das Ausgangsmaterial bei Tierversuchen sind normale Schilddrüsen;
2. dort werden meist höhere Dosen als beim Menschen angewandt;
3. Tierergebnisse sind nur bedingt mit Daten menschlichen Materials vergleichbar.

Bei unseren histologisch und morphometrisch untersuchten Schilddrüsen (82 Hyperthyreosen) finden sich nur in 69,5 % (n = 57) morphologische Anhaltspunkte für

Hyperfunktion (Abb. 27). Das bedeutet, daß fast ein Drittel der klinisch hyperthyreoten Strumen histologisch 'euthyreot' erscheinen. Zu gleichen Ergebnissen kommen FLÖRCKEN [1949 (37)] und GRABIGER [1965 (60)] sowie FUCHSIG und KEMINGER [1967 (40)]; sie finden in durchschnittlich 30 % der Hyperthyreosen keine Übereinstimmung zwischen der klinischen Diagnose und dem mikroskopischen Befund. Bei EISENHARDT [1972 (30)] beträgt der Prozentsatz (kleine Fallzahl 34), sogar über 70 %, obwohl alle Patienten vor ihrer Operation einem objektivierenden Radiojod-Stoffwechselltest unterzogen und erst auf Grund entsprechender Befunde als 'hyperthyreot' klassifiziert wurden. Bei mehr als der Hälfte der hyperthyreoten Patienten (18 von 21) ohne entsprechendes histologisches Substrat finden sich Strumen der Stadien II, III oder IV der WHO; d.h. große oder sehr große Kröpfe (30). In unserem Material besteht nur andeutungsweise diese Tendenz im relativ geringen Auftreten von Hyperfunktionszeichen bei großen Strumen (62 - 64 %) gegenüber kleinen und mittelgroßen mit 69 - 100 % (Abb. 16 und 28). Es ist denkbar, daß die klinischen Symptome einer toxischen Struma bereits durch die quantitative Zunahme normalfunktionierender Follikel und weniger durch Proliferation und Epithelerhöhung der Schilddrüse verursacht werden könnten (1, 25, 30, 31, 41, 55, 100, 113, 125). Das Zusammenspiel beider Faktoren, Strumagröße und Funktion der Einzelzelle, kennzeichnen EMRICH und AHRENS [1970 (31)] als funktionelle Heterogenität der Schilddrüse. Nach OBERDISSE [1962 (126)] tritt

eine echte Hyperthyreose ohne gleichzeitige Struma nur in etwa 15 % auf. Auch im Vorkommen des sog. Long-acting Thyroid Stimulator Protector, der nach ADAMS und Mitarb. [1974 (1)] sehr eng mit der Pathogenese der Hyperthyreose verbunden ist (diffuse toxische Strumen), fand sich einzig in der Gruppe der sehr großen Strumen mit außerdem nur geringer Hyperthyreosesymptomatik keine Korrelation.

Aus der Gegenüberstellung unterschiedlicher Entwicklungszeiten zur Morphologie (Abb. 17) wird sichtbar, daß eine histologisch erkennbare gesteigerte Aktivität um 77,5 % bei jenen Patienten auftritt, die über lange Zeit an einer zunächst euthyreoten endemischen Struma gelitten haben. Sie werden in der Literatur gewöhnlich unter dem Begriff sekundär toxische Strumen zusammengefaßt (11, 38, 55, 102, 116, 127, 181). Im Unterschied dazu wird die sekundäre Hyperthyreose durch TSH oder TSH-ähnliche Aktivitäten ausgelöst (Einteilung der Hyperthyreose, siehe S40). Nach GRIGORIEV und Mitarb. [1967 (55)] entstehen unter endemischen Bedingungen in einem Kropfgebiet knotige Hyperthyreosestrumen ausschließlich auf Grund einer vorbestehenden strumösen Veränderung, somit sekundär, während sich die diffuse toxische Struma fast immer gleichzeitig mit einer Hyperthyreose, also primär entwickelt. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch das Auftreten von Lymphozyteninfiltraten, Sondernson'schen Polstern und regressiven Veränderungen als morphologische Kriterien der Hyperfunktion; Blutungen und Randvakuolenbildungen werden als Folge der operativen Präparation bzw. als Artefakte der histologischen Aufbereitung angesehen (28). Regressive Veränderungen nehmen allgemein mit wachsender

Strumagröße zu (113). Dabei stimmt nach STEINHÄUSER [1961 (165)] sehr häufig der Schweregrad histologischer Degenerationsvorgänge mit klinischer Hyperthyreose bei den Knotenstrumen überein, während bei diffusen Kolloidstrumen Degeneration und Hyperfunktion wesentlich seltener vorkommen. EICKHOFF [1972 (29)] untersuchte diesen Sachverhalt erneut und macht die im histologischen Bild bei 902 Fällen von Hyperthyreose beobachteten regressiven Veränderungen für die Hyperfunktion verantwortlich, die durch eine Art "Selbstinjektion" abgebauter Schilddrüsenstoffe über den Lymphweg in die Blutbahn gelangen. Unter Mithilfe von Fermenten werden diese Schilddrüsenprodukte in den Jodkreislauf wieder eingebaut und bewirken so die klinisch beobachtete Stoffwechselentgleisung. Er bezeichnet diesen Vorgang als Pseudohyperthyreose. In unserem Untersuchungsmaterial treten regressive Veränderungen schon zu einem Drittel in der Gruppe normaler Schilddrüsen auf; sie finden sich in etwa gleicher Häufigkeit bei hyperthyreoten Strumen (75,3 %) wie auch bei euthyreoten Knotenkröpfen (80 %). Auf Grund des häufigen Vorkommens regressiver Prozesse auch bei hormonell euthyreoten Strumen halten wir die These von der funktionellen Bedeutung degenerativer Gewebsveränderungen als zusätzlichen oder auch kausalen Faktor der Hyperthyreose nicht für gesichert. Gegen diese Hypothese EICKHOFFs spricht nach unseren Untersuchungen weiterhin die weitgehende Übereinstimmung im Auftreten klinischer und morphologischer Hyperfunktionszeichen bei der hyperthyreoten Struma mit für Überfunktion entsprechend hohen E/K-Indexwerten bzw. einem relativ niedrigen E/K-Index bei fehlender Hyperfunktion im histologischen Bild (Abb. 27). So finden sich bei morphologisch deutlich ausgeprägter Hyperfunktion E/K-Indexwerte ausschließlich über 1,5. Ausnahmen bilden

extrem hohe Indexwerten (14,9 und 55,8), sie entsprechen teils trabekulär- teils tubulär-parenchymatösen Adenomen, in denen die Messungen vorgenommen wurden (Pat. 46 Histol.-Nr.: 80306/69 und Pat. 56 Histol.-Nr. 8886/70, szintigraphisch: kalter Knoten) (siehe auch Tab. 15).

Eine Abhängigkeit der histologisch-subjektiv diagnostizierten Hyperfunktion von der Methimazol- und Lugol-Therapie zeigt sich nur insofern, als in der Gruppe der kurzzeitig (2 - 8 Wochen) behandelten Strumen morphologische Hyperfunktionszeichen in 77,4 % auftreten und nach langzeitiger Methimazolbehandlung oder alleiniger präoperativer Therapie mit Lugol'scher Lösung bei leichten Hyperthyreosen aber nur in ca. 64 % zu finden sind (Tab. 12).

GREGORIEV und Mitarb. [1967 (55)] wiesen in den Schilddrüsen jener Erkrankten eine "Unterdrückung proliferativer Prozesse" nach, die präoperativ Mercasolil durchgehend über sechs und mehr Monate erhalten hatten. Bei kurzzeitiger thyreostatischer Mercasolil-Behandlung verringerte sich das Proliferationsbild 'wahrscheinlich' nicht; histologisch fanden sich Follikelpolymorphien sowie hohes kubisches und in einigen Fällen hyperplastisches, prisma-tisches Epithel.

Von GREENE [1953 (52)] sowie WEARER und Mitarb. [1966 (192)] wird auf ein gleichzeitiges Vorkommen von Autoantikörpern und lymphozytären Infiltraten in der Schilddrüse Hyperthyreosekranker hingewiesen; es gibt Anzeichen, daß die Hyperthyreose als Vorstadium einer Immunthyreoiditis möglich ist (6, 177). Auch die Hashimoto-Thyreoiditis kann - zumindest in der Anfangsphase - mit Hyperthyreose kombiniert

auftreten (177). HELMKE und FEDERLIN [1974 (72)] halten es für wahrscheinlich, daß zelluläre Immunmechanismen die klinischen Erscheinungen nicht nur begleiten, sondern sogar auslösen, wohingegen EMRICH und von zur MÜHLEN [1967 (33)] eine häufige Lymphozyteninfiltration der Schilddrüse, die Lymphozytose im peripheren Blut und die Thymushyperplasie für eine LATS-abhängige Aktivierung der Antikörper produzierenden Systeme bei der Hyperthyreose halten. Während bei fehlender Schilddrüsenerkrankung (klinisch ohne Symptome) Lymphozyteninfiltrate in 8,8 %, meist bei Frauen im Alter über 40 Jahren, gefunden werden (74), treten diese als fokale Herde sehr häufig bei diffusen, in geringeren Ausmaßen auch bei nodösen Strumen auf (108).

HISADA [1968 (74)] konnte unter 43 Fällen von Thyreotoxikose in Kombination mit einer chronischen Thyreoiditis in 85 % lymphozytäre Infiltrate, oft mit Bildung von Reaktionszentren (sog. Sekundärfollikel), feststellen. Eine etwa gleiche Häufigkeit (70 %) berichten EGGEN und SELJEDID [1973 (23)] bei diffusen toxischen Struman, diese bildeten in 35 % Sekundärfollikel. Unterschiede fanden sich in Abhängigkeit von der präoperativen Vorbehandlung, wobei in der Gruppe der nur mit Lugol'scher Lösung vorbehandelten Hyperthyreosen gegenüber einer antithyreoidalen Therapie mit schwefelhaltigen Thyreostatika in Kombination mit Thyroxin oder Jod die histologischen Präparate insgesamt ein unruhigeres Bild darboten und Lymphozyteninfiltrate und Lymphoidgewebe mit 67 % im Vergleich zu 33 bzw. 24 % in der thyreostatisch behandelten Gruppe wesentlich häufiger auftraten.

In unserem Material findet sich ein eher umgekehrtes Verhältnis, indem Lymphozyteninfiltrate bei der euthyreoten endemischen Struma nahezu doppelt so häufig (60 %) wie bei den mit Lugol'scher Lösung vorbehandelten Hyperthyreosestrumen (37,5 %), unter denen sich eine Thyreoiditis Hashimoto befand, auftraten. Insgesamt ergibt sich eine Häufigkeit der Lymphozyteninfiltrate von 49,3 %; sie verteilen sich auf alle Hyperthyreosen; ein Überwiegen der diffusen Formen gegenüber der nodösen, wie von LIETZ [1974 (108)] berichtet und der Angabe von 70 % bei diffusen toxischen Strumen von EGGEN und SELJEDID [1973 (28)] entsprechend, konnten wir nicht feststellen.

Nach den morphometrischen Untersuchungen von YOUNG, SWANSON, BECK und MICHIE [1975 (206)] über die prozentuale Volumenhäufigkeit von Epithel, Kolloid und Lymphozyteninfiltraten findet sich zwischen Epithel und Menge an Lymphozyteninfiltraten keine Beziehung. Aus dem histologischen Schilddrüsenbefund kann jedoch ein Hinweis auf die Gefahr eines postoperativen Myxödems gegeben werden (36, 52). YOUNG und Mitarb. [1975 (206)] konnten ermitteln, daß bei Hyperthyreosen mit präoperativ vorhandenen Autoantikörpern (histologisch Lymphozyteninfiltrate) die Gefahr einer postoperativen Hypothyreose höher ist, wenn der präoperative Epithelwert eine bestimmte Größe überschritten ist. So konnte beobachtet werden, daß die Hyperthyreosen mit positiver Antikörperbildung thyreostatisch weniger aussichtsreich zu behandeln sind (177).

Als ein weiteres morphologisches Indiz für eine Hyperfunktion werden die sog. Sanderson'schen Polster angesehen. Sie finden sich in einer Verteilung von 20 % bei der euthyreoten endemischen Struma, in 38,4 % bei

Hyperthyreose und etwas seltener (12,5 %) bei den nur mit Lugol vorbehandelten leichten Hyperthyreosen.

Auf Grund der in allen Gruppen gefundenen zahlreichen Lymphozyteninfiltrate, Sanderson'schen Polster und regressiven Veränderungen können wir einen Einfluß der präoperativen thyreostatischen Therapie auf die erhobenen Befunde nicht sichern. Diese morphologischen Hyperthyreosezeichen finden sich auch bei der endemisch euthyreoten Struma; sie treten bereits in der Vergleichsgruppe nicht vergrößerter euthyreoter (normaler) Schilddrüsen des Obduktionsgutes auf und kommen nach unseren Untersuchungen in etwa gleicher Frequenz wie bei der endemisch euthyreoten Struma auch bei der Hyperthyreose vor. Das Auftreten dieser morphologischen Veränderungen bei der endemischen Struma könnte Ausdruck einer latenten, klinisch (noch) nicht in Erscheinung getretenen, gesteigerten Funktion der Gesamtdrüse als zusätzlicher Kompensationsmechanismus unter Jodmangelbedingungen sein.

Als weitere Komplikation kann sich neben einer sekundären Hyperthyreose bei vorbestehender euthyreoter, endemischer Struma (Abb. 18) mit zunehmender Entwicklungsdauer und Vergrößerung der Struma auch eine mechanische Störung, insbesondere eine Stenosierung der Trachea (Abb. 19) entwickeln, die eine aktive Therapie erfordert. Aber nicht jeder große Kropf führt a priori zu einer Trachealstenose; andererseits können bereits sehr kleine Strumen die Trachea erheblich einengen. Entscheidend für die Prognose einer Trachealdeviations- und -kompression ist unter anderem auch die topographische Lage des wachsenden Strumaknotens (162, 182). Bei einer Gegenüberstellung verschiedener Größenkategorien der Struma und dem Grad der Stenose (Abb. 20) findet sich zwischen beiden Parametern keine durchgehende lineare Abhängigkeit.

SHAMBAUGH und Mitarb. [1973 (162)] konnten in ihren Untersuchungen über operativ behandelte sub-sternale Kröpfe keine Korrelation zwischen dem Gewicht der Drüse und der Intensität obstruktiver Symptome feststellen; bei thorakaler Lokalisation hingegen fand sich regelmäßig eine Trachealkompression. Offenbar spielen neben der Lokalisation nicht nur rein mechanische Faktoren eine Rolle, sondern es kommen noch vaskulär-trophische Störungen hinzu, die nach MACHNIK und VOGEL [1966 (114)] sowie VOGEL [1966 (182)] zur Zugwirkung durch schrumpfendes Narbengewebe zu einer Trachealfesselung führen. An 50 unausgewählten Strumen des Obduktionsmaterials konnten MACHNIK und Mitarb. [1973 (113)] nachweisen, daß die Zunahme des Gesamtbindegewebes, sowohl intra- als auch peristrumal, vorwiegend auf eine Vermehrung des intrastrumellen Anteils zurückzuführen ist; eine positive Korrelation zur Strumagröße ergibt sich jedoch nicht. Histologisch standen bei großen Strumen makrofollikuläre Strukturen im Vordergrund. Wie aus Tab. 5 -7 zu entnehmen, trifft das für funktionell hyperaktive Strumen nicht zu; hier überwiegt die Struma colloidales microfollicularis bis hin zur Ausbildung teilweise parenchymatöser Strumaformen. Die Bedeutung der Epithel-Kolloid-Beziehung (E-K-Index) als objektives Maß für die hormonelle Leistung der Schilddrüse basiert auf der Annahme, daß Volumenänderungen der Thyreozyten und des Follikellumens die funktionelle, sekretorische Leistung der Drüse widerspiegeln. Hohe E/K-Indices sind Ausdruck eines vorwiegend epithelialen Drüsenaufbaus bei geringem Kolloidgehalt (hyperthyreot), während niedrige Werte ein Überwiegen kolloidaler Gewebsanteile repräsentieren und damit eine geringe funktionelle Leistung des Organs ausdrücken. Nicht nur die Epithelhöhe, sondern gleichmaßen auch der prozentuale Anteil gegenüber dem Bindegewebsgehalt (Stroma) ist weiterhin bestimmend für

die Höhe des Index (Abb. 23 - 25).

Wie in Abb. 23 und 24 zu erkennen, findet sich bei unseren 81 Hyperthyreosen eine positive Korrelation zwischen dem errechneten E/K-Index und unterschiedlichen Epithelhöhen sowie wechselnden Kolloidgehalten. Beide Parameter ergeben kombiniert die definitive Höhe des E/K-Index (Abb. 25). Indexwerte über 3,0 finden sich nur bei parenchymatösen Strumiformen (Abb. 26); auch bei parenchymatösen Adenomen innerhalb kolloidaler Knotenstrumen resultieren hohe Indexwerte (Tab. 15).

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich für die Normalschilddrüse eine Epithel-Kolloidrelation von 43 zu 53; sie entspricht damit einem E/K-Index von durchschnittlich 0,82. Ein etwa gleiches Verhältnis zeigen die endemisch euthyreoten Strumen mit einem E/K-Index von 0,76, d.h. einer im E/K-Index um 1/10 geringeren Stoffwechselaktivität (Epithel-Kolloidrelation: 41,5 zu 54,5). Dem stehen die mit Methimazol^o und Lugol sowie nur mit Lugol vorbehandelten Hyperthyreosen gegenüber; ihr Epithelvolumen ist im Vergleich zur Normalgruppe euthyreoter Strumen erheblich vermehrt und weist in der Methimazolgruppe eine umgekehrte Verteilung der Epithel-Kolloidrelation von 55,5 zu 41 gegenüber den unbehandelten Strumen auf, der E/K-Index beträgt dabei im Durchschnitt 1,36 (Abb. 21 und 22).

Bei Langzeitversuchen an Mäusen mit Kaliumperchlorat als kompetitivem Hemmstoff der Jodakkumulation fand GAUSS [1972 (41)] eine strumöse Umwandlung der Drüse mit anfänglicher Hyperplasie und Hypertrophie der Epithelzellen. Infolge Erschöpfung der thyreotropen Zellen des HVL kam es nach ungefähr 40 Tagen zu

einem Ausfall des TSH-Reizes, der zu einem Absinken der Meßdaten (Epithelhöhe, Kerngröße) und zu histologischen Veränderungen im Sinne eines "post-hypertrophischen Ruhezustandes" der Drüse führte.

Dieser Stoffwechsellinaktivität entsprechen unsere niedrigen Indexwerte bei der endemisch euthyreoten Struma (Jodmangelgebiet) mit einem durchschnittlichen E/K-Index von 0,63 gegenüber der Normalschilddrüse mit einem Index von 0,82. Der Patient Nr. 9 (Präparat Nr. 20754/72) aus der Gruppe euthyreoter Strumen weist einen sehr hohen E/K-Index von 6,7 auf. Es handelt sich hier um eine teils parenchymatöse, teils cystische Struma, wobei zur Indexmessung nur der parenchymatöse Anteil herangezogen wurde; die Beschwerdezeit der jungen Patientin war nur kurz - innerhalb neun Monaten entwickelte sich die Struma.

Das histologische Bild der Drüse entspricht einer hyperplastisch-hypertrophischen Epithelreaktion unter endemischem Jodmangel, während ein "post-hypertrophischer Ruhezustand" nach dieser kurzen Entwicklungszeit offenbar noch nicht erreicht wurde. Alle anderen Patienten zeigten insgesamt nach ihrem E/K-Index einen zur Hypothyreose tendierenden Gewebsaufbau. Zur Aufrechterhaltung einer euthyreoten Stoffwechsallage setzt nach der anfänglichen passageren Zellproliferation ein zusätzlicher Kompensationsmechanismus ein, der nach neueren Mitteilungen zahlreicher Autoren (35, 43, 70, 69, 104, 128, 171) nicht an die sekretorische Leistung der Thyreozyten, wie von KREUTZMANN [1973 (99)] vermutet, gebunden zu sein scheint. So berichten GEHRING und Mitarb. [1975 (43)] nach Untersuchungen

an 896 Patienten in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Untersucher in Jodmangel- und Kropfendemiegebieten (23, 76, 135, 154, 158, 179) über einen hochsignifikant erhöhten T_3 -Anteil am Gesamtblutthyroxinspiegel euthyreoter und hyperthyreoter Strumapatienten.

Diese als periphere Konversion von T_4 zu T_3 beschriebene Verschiebung von Hormonfraktionen zugunsten des stoffwechselaktiveren Trijodthyronins stellt eine extrathyreoidale Kompensation der ungenügenden Hormonproduktion von Strumaträgern und Normalpersonen unter Jodmangelbedingungen dar. Möglicherweise finden die bei Kropfpatienten häufig auftretenden vegetativen Beschwerden ihre Erklärung in dieser peripheren " T_3 -Hypersekretion" (43).

Aus den diskutierten Literaturergebnissen und den eigenen Untersuchungen wird ersichtlich, daß die kausalen Beziehungen zwischen veränderter Struktur und Funktion der Schilddrüse noch nicht hinreichend abklärbar sind.

Wir finden eine Beziehung zwischen Anamnesedauer und Strumagröße, wobei die Begleiterscheinungen nach etwa zehnjähriger Krankheitsdauer zur operativen Behandlung führen.

Der subjektiv-histologische Befund kann unter Einbeziehung morphometrischer Verfahren bestätigt und quantitativ erweitert werden. Dennoch bleibt ein Teil funktioneller Hyperthyreosen ohne morphologisches Korrelat und ist auch durch morphometrische Methoden nicht nachweisbar. Die therapeutische Einwirkung (Methimazol^D, Lugol'sche Lösung) zeigt im untersuchten Material keine entsprechenden morphologischen Veränderungen (Abb. 29).

7. Zusammenfassung

Aufgabe dieser Arbeit ist es, durch einen Vergleich morphologischer Strukturmerkmale mit den klinischen Befunden der hyperthyreoten endemischen Struma unter Berücksichtigung medikamentös-therapeutischer Einflüsse (Methimazol[®], Lugol'sche Lösung) die Parallelität zwischen Funktion und Morphologie zu überprüfen. Die klinische Einteilung der 113 Strumapatienten in schwere, mittlere oder leichte Hyperthyreosen erfolgt im wesentlichen nach dem klinischen Gesamtbild und der daraus resultierenden notwendigen Methimazoldosis bis zum Erreichen einer euthyreoten Stoffwechsellage.

Neben den Beziehungen zwischen Strumagröße, Entwicklungszeit der Struma, Methimazoltherapie, Trachealstenosierung und histologischem Befund wird mit Hilfe der Morphometrie der Aussagewert histologischer Strukturkriterien für Hyperfunktion überprüft.

Aus den vorliegenden Befunden lassen sich folgende Ergebnisse zusammenfassen:

1. Der Anteil der Überfunktionen im Strumaendemiegebiet Thüringer Wald ist mit 8,7 % relativ gering.
2. Strumen von Patienten mit Hyperthyreose ergeben morphologisch vorwiegend nodöse Mischformen.

3. Zwischen der Entwicklungszeit der Struma, ihrer Größe und den unterschiedlichen Stenosegraden besteht keine durchgehende Korrelation. Die Tendenz zur Trachealstenosierung bei Strumen rechtfertigt den Hinweis auf Frühoperation.
4. Mit wachsender Strumagröße bei Patienten mit Hyperthyreose fällt ein zahlenmäßig geringeres Auftreten morphologischer Hyperthyreosezeichen auf.
5. Die morphometrisch ermittelten Epithel-Kolloid-Indexwerte (E/K-Index) stimmen gut mit den subjektiv-histologischen Befunden an der gleichen Gewebprobe überein. Die mitunter bestehende Diskrepanz zwischen dem klinischen Bild der Hyperthyreose und ihrem morphologischen Korrelat ist nur zum Teil morphometrisch klärbar.
6. Die Vorbehandlung mit Methimazol^D und/oder Lugol'scher Lösung zeigt im vorliegenden Untersuchungsmaterial keine therapieabhängigen morphologischen Veränderungen der Struma.

8 Materialanhang

Einzelergebnisse derin die Schlitzlochkarten
übertragenen Daten (summarisch)

I. Normalschilddrüsen (Obduktionsgut)

Geschlecht:

männlich 2 weiblich 4

Alter: Ø 40,6 Jahre

Strumatyp morphologisch:

Thyreidea coll. (6) normofollicularis 3
normf. et. microfollicularis 2
normf. et. Parenchymatosa 1

Lymphozyteninfiltrate Ø

Sanderson'sche Polster Ø

Randvakuolen Ø

Blutungen Ø

Kolloidgehalt

wenig: 1 mittel: 3 viel: 1 sehrviel: 1

regressive Veränderungen:

keine: 4 wenig: 2

Epithelhöhe:

flach: 4 fl.-kubisch: 1 kubisch: 1

Interstitium:

-20: 3 -60: 0 -100: 0 -200: 3

E/K-Index:

I: 2 II: 3 III: 1 IV - VI: 0

II. Endemisch-autochthone Struma (Kontrollgruppe)

Geschlecht:

männlich 1 weiblich 9

Alter: Ø 40,1 Jahre

Strumagröße (cm Ø)

Über 14:	10:	8:	4 - 6:
2	3	3	2

Exophthalmus Ø

Szintigramm: 6

Schilddrüsenhormontherapie: Ø

Sedativbehandlung: 10

Strumatyp morphologisch:

diffus (2) coll. microf.	1
normof.	1
nodosa (8) coll. microf.	1
microf. partim normof.	2
microf. partim macrof.	1
macrof.	1
macrof. et microf.	2
parenchymatosa partim cystica et normof.	1

Lymphozyteninfiltrate:

keine: 4 mäßig: 4 mittel: 2 mittel+SF: 1

Sanderson'sche Polster:

keine: 8 ja: 2

Randvakuolen:

keine: 3 gering: 5 mittel: 2

Blutungen:

keine: 3 mittel: 6 stark: 1

Kolloidgehalt:

kein - sehr gering: 1 wenig: 2 mittel: 3
viel: 3 sehr viel: 1

regressive Veränderungen:

keine: 2 wenig: 2 deutliche: 6

Epithelhöhe:

fl-kubisch: 2 kubisch: 6 kub.-prismatisch: 2

Bindegewebsanteil:

gering: 0 mittel: 5 hoch: 5

Interstitium:

-20: 3 -60: 3 -100: 1 -200: 2 darüber: 1

E/K-Index:

I: 4 II: 5 III: 0 IV: 1 V - VI: 0

III. Struma hyperthyreotica:

Geschlecht:

männlich 8 weiblich 74

Alter:

0 - 20: 2 21 - 30: 21 31 - 40: 24

41 - 50: 21 51 - 60: 11 über 60: 3

Strumagröße (cm Ø)

über 14: 10: 8: 4 - 6:

8 31 39 4

Exophthalmus: 24

Radiojodzweiphasentest + Szintigramm: 15

Dauer der Methimazolapplikation:

14 Tage: 11 1 Mon.: 11 2 Mon.: 9 3 Mon.: 8

4 Mon.: 2 5 Mon.: 1 6 Mon.: 11 9 Mon.: 1

1 Jahr: 9 2 Jahre: 5 unbekannt aber pro. 5

Lugoltherapie:

9, davon 3 lange Zeit vor Op auch Methimazol⁰

T₃-Kombination: 20 Sedativbehandlung: 66

Präoperative Plummerung (Lugol):

keine: 15 5 Tage: 3 6 Tage: 6 7 Tage: 8

8 Tage: 48 9 Tage: 1 10 Tage: 1

Strumatyp morphologisch:

diffus: (17) colloides: (12) microfollicularis 1
normofollicularis 8
normofolpartim microf. 2
normof. et microf. 1

parenchymatosa: (4)

partim coll. normofoll. 2

Hashimoto: 1 et coll. normofoll. 2

nodosa: (65) colloides: (35) microfollicularis 16
normofollicularis 3
macrofollicularis 1
microf. partim macrof. 1
microf. et macrof. 8
microf. et pap. Prol. 1
microf. et macrof. et
pap. Prol. 1
normof. partim microf. 1
normof. et microf. 2
microf. et macrof.
partim cyst. 1

parenchymatosa: 13

(17) part. coll. microf. 4
et coll. microf. 2
part. coll. norm. 2
part. coll. norm. part. cyst. 1
cystica 1
part. coll. macrof. 1
et coll. norm. 6

Lymphozyteninfiltrate:

keine: 43 mäßig: 25, + SF: 6 mittel: 2, +SF: 5
zahlreich: 0, SF: 1 (Hashimoto)

Sanderson'sche Polster:

keine: 52 ja: 29 nicht gelocht: 1 (Hashimoto)

Randvakuolen:

keine: 21 gering: 28 mittel: 31 stark: 1
nicht gelocht: 1 (Hashimoto)

Blutungen:

keine: 47 mittel: 33 stark: 1 nicht gelocht: 1
(Hashimoto)

Kolloidgehalt:

kein - s. gering: 5 wenig 13 mittel: 25
viel: 32 sehr viel: 5 nicht gelocht: 1 (Hashimoto)

regressive Veränderungen:

• keine: 20 sehr gering: 1 wenig: 44 deutlich: 16
nicht gelocht: 1 (Hashimoto)

Epithelhöhe:

flach: 6 fl.-kubisch: 19 kubisch: 22
kub.-prismatisch: 18 prismatisch: 16
nicht gelocht: 1 (Hashimoto)

Bindegewebsanteil:

gering: 3 mittel: 62 hoch: 16 nicht gelocht: 1
(Hashimoto)

Interstitialium:

-20: 11 -60: 29 -100: 19 -200: 20
über 200: 2 nicht gelocht: 1 (Hashimoto)

E/C-Index:

-0,2: 1 -0,6: 17 -1,0: 10 -1,4: 10 -2,8: 22
-5,0: 9 -10,0 : 9 -20,0: 2 darüber: 1
nicht gelocht: 1 (Hashimoto)
0 - 0,5 (I): 15 0,6 - 1,5 (II): 28
1,6 - 3,0 (III): 23 3,1 -10,0 (IV): 13
10,1 - 20,0 (V): 1 20,1 und mehr (VI): 1
nicht gelocht: 1 (Hashimoto)

9. Literatur

- (1) ADAMS, D. D., T. H. KENNEDY and R. D. H. STEWART:
Correlation between long-acting
Thyroid Stimulator Protector Level
and Thyroid ^{131}J Uptake in Thyrotoxicosis.
British Medical Journal (1974)
199
- (2) ALLEN, J. A., D. C. LOWE, I. C. RODDIE and W. F. M.
WALLACE:
Studies on sweating in Clinical and
Experimental Thyrotoxicosis.
Clinical Science and Molecular
Medicine 45, (1973), 765
- (3) ASAMER, H., G. RICCABONA, N. HOLTHAUS und F. GABL:
Immunhistologische Befunde bei
Schilddrüsenerkrankungen in einem
endemischen Kropfgebiet.
Med. Univ. Innsbruck + Chir. Univ.
Klinik
Archiv für Klinische Medizin 215,
(1968), 270
- (4) BEAHRS, O. H. and S. B. SAKULSKY:
Surgical thyroidectomy in the
management of exophthalmic goiter.
Arch. Surg. 96, (1968), 512
- (5) BEIERWALTES, W. H. and A. ARBOR:
1-Methyl-2-mercaptoimidazole: a
clinical evaluation of two new
antithyroid drugs.
J. Lab. a. Clin. Med. 36 (1950), 61
- (6) BERCHTOLD R., P.-A. GRETILLAT, M. P. KÖNIG, E.
PEDRINIS und H. RÖSLER:
Die Bedeutung des sogenannten kalten
Knotens in der Knopfchirurgie.
Schweiz. und Wschr. 104, (1974), 449

- (7) R. BERCHTOLD, P.A. GRETILLAT, M. P. KÖNIG, E. PEDRINIS, H. ROESLER und D. ALLGÖWER:

Vorstufen bösartiger Geschwülste der Schilddrüse.
Inselspit. Bern Helv. chir. Acta 40, (1973), 587

- (8) BEYKIRCH, A.: Klinik und Histologie der Strumen in ihrem Verhältnis zueinander. Kritisch bewertet anhand des Göttinger Strumamaterials (1922 - 1924). Bruns Beitr. Klin. Chirg. 135, (1925) 165

- (9) BIEBL, M. und D. NAUWALD:

Der klinische Basedow in seiner Beziehung zur Histologie und der histologische Basedow in seiner Beziehung zur Klinik.
Zbl. f. Chirg. 87, (1962), 1977

- (10) BIERICH, J. R.: Pathophysiologische und klinische Aspekte kindlicher Endokrinopathien. (Referat)
Verhandlg. dtsch. Path. Ges. 55. Tagung (1971), 109

- (11) BLACKBURN, G.: "Die Schilddrüse" in: Wissenschaftliche Grundlagen der operativen Medizin.
Dtsche Ausgabe von Prof. Dr. W. Irmer und Prof. Dr. L. Koslowski
F. K. Schattauer Verlag Stuttg. - N. York 1972

- (12) BOGUTH W. und D. FRENZEL:

Interferenzmikroskopische Aktivitätsbestimmung der Rattenschilddrüse.
Histochemie 5, (1965), 135

- (13) BRAVERMAN, L. E., S. H. INGBAR and K. STERLING:
Conversion of Thyroxin (T_4) to
triiodothyronine (T_3) in athyreotic
human subjects.
I. clin. Invest. 49 (1970), 855
- (14) CABANNE, E.: Classification of the malignant tumors
of the thyroid body.
Int. Collog. Tumors fo Thyroid Gland,
Marsaille, 1964, Krager, Basel-New York,
1966
- (15) CAPLAN, R. H.: The Treatment of Graves Disease
(to the Editor).
JAMA 228, (1974), 976
- (16) LEVALLOS, J.L., G. A. HAGEN, F. MALOOF and E. M.
CHAPMAN: Low-dosage ^{131}J Therapy of Thyrotoxicosis!
(Diffuse Goiters).
A Five-Year Follow-up Study
New Journal fo Medicine 290, (1974), 141
- (17) CHACKLEY: zitiert nach SITTE, H.: 163
- (18) CHERALLEY, J., Th. H. Mc GAVACK, S. KENIGSBERG and
S. PEARSON: A four-year Study of the treatment of
Hyperthyroidism with Methimazol..
Referat of the 35. Annual Meeting of
the Endocrine Society - ew York N.Y.
May 28 30. 1953, 14, (1954), 948
- (19) CHRISTOV, K., R. BOLLMANN and C. THOMAS:
Thyroid Follicular Cell Proliferation
as a Function of Age.
Beitr. Path. 148, (1973), 152
- (20) CONOLLI, R. J.: zitiert nach Nitschke: 124
Med.J. Anst. 1 (1971), 1268
- (21) GROCKFORD, P.M., and G. O. BANI:
Five-needle aspiration biopsy of the
thyroid.
CMA Journal 110 (1974), 1029

- (22) De GROOT, J. and U. BUHLER:
Effect of Perchlorate and Methimazol
on Jodine Metabolism.
Acta endocrinol. (Kbh) 68, (1971), 696
- (23) DELANGE, F., M. CAMUS and A. M. ERMANS:
Circulating thyroid hormone in
endemic goiter.
J. clin. Endocr. 34 (1972), 891
- (24) DHOM, G.:
Pathogenetische und morphologische
Aspekte kindlicher Endokrinopathien.
Verhandlg. dtsh. Ges. Path.
55. Tagung (1971), 123
- (25) DOHMEN, K.:
Korrelation zwischen der thyreoidalen
¹³¹Jodaufnahme und verschiedenen
histologischen Kriterien der Schild-
drüse von Hähnchen.
Z. mikroskl-anat. Forsch. Leipzig
84 (1971), 401
- (26) DOERING, P. und K. KRAMER:
Die Bestimmung der Schilddrüsengewichte
mit der Szintigraphie nach Gabe von
Radiojod.
Strahlentherapie 105, (1958), 245
- (27) DÖRFFEL, E. W. und W. LANGBEIN:
Radiojodtherapie der Hyperthyreose.
Schriftenreihe der Ärztlichen
Fortbildung VEB Verl. Volk und Ge-
sundheit, Berlin 1968
- (28) EGGEN, P. C. and R. SELJEDID:
The Histological Appearance of
Hyperfunctioning Thyroids Following
Various Pre-operative Treatments.
Acta path. microbiol. scand, Section A
81 (1973), 16

- (29) EICKHOFF, W.: Struma, Hyperthyreose, Pseudo-hyperthyreose.
Endokrinolog. 42, (1962), 56
- (30) EISENHARDT, J.: Die Funktionskritische Operation von Erkrankungen der Schilddrüse.
Diss. (1972) Berlin-West
- (31) EMRICH, D. und F. AHVENS:
Zur Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.
M.M.W. 95, (1970), 814
- (32) EMRICH, D., M. ALBANI and A. von zur MÜHLEN:
Positive Correlation of the Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS) with the Percentage of Endogenously Labelled ^{131}J Triiodothyronine in the Plasma of Hyperthyroid Patients.
Acta Endocrinologica 68 (1971) 445
- (33) EMRICH, D. und A. von zur MÜHLEN:
Neue Befunde und Vorstellungen zur Pathogenese der Hyperthyreose.
Arch. Klin. Med. 213 (1967), 237
- (34) EVANS, R. W.: Histological Appearances of Tumours.
The Williams and Wilkins Company,
Baltimore 1966
- (35) FARRAN, E.A., Ch. HAISTE and R. HOFFENBERG:
A Comparison of Serum PBJ and Thyroxine Jodine Levels.
Acta Endocrinologica 68 (1971), 451
- (36) FATOURECHI, V.: Hyperthyreose mit dem histologischen Bild einer Thyroiditis Hashimoto.
Mays Clin. Proc. 46, (1971), 682
- (37) FLÖRCKEN, H.: Klinik und Histologie der Schilddrüsenerkrankungen.
Langenbecks Arch. Klin.Chir. 261, (1949) 604

- (38) FOLDAUER, A. und F. MARQUART:

Über den Wert des Suppressionstestes
für die prognostische Beurteilung
medikamentös behandelter Hyperthyreosen.
DMW 100 (1975), 678

- (39) FORSTREUTER, P.O., K. NOGAI, M. SAHM und H.-O. SCHIEMER:

Korrelative altersabhängige morpho-
metrische Untersuchungen an endokrinen
Organen (Hypophyse, Schilddrüse, Nieren-
niere).
Verhdlg.dtsch. Ges. Path. 55. Tagung
(1971) 671

- (40) FUCHSIG, P. und K. KEMINGER:

Chirurgie der Schilddrüse.
Die Krankheiten der Schilddrüse von
Oberdisse, K. und E. Klein
Thieme, Stuttgart 1967

- (41) GAUS, W.:

Das Verhalten einiger physiologischer
und histologische Kriterien der
Schilddrüsenfunktion bei einmaliger oder
längerer Verabreichung von Kalzium-
perchlorat an adulte Mäuse (mus musculus
L.) I. Langzeitversuche.
Z. mikrosk.-anal. Forsch. Leipzig
85, (1972), 469

- (42) GAUS, W.:

Das Verhalten einiger physiologischer
und histologischer Kriterien der
Schilddrüsenfunktion bei einmaliger
oder längerer Verabreichung von
Kalziumperchlorat an adulten Mäusen.
II. Kurzzeitversuche.
Z. mikrosk.-anal. Forsch. Leipzig
86, (1972), 81

- (43) GEHRING, D., G. HOFFMANN, S. THIELE und G. EHRET:

Die radioimmunologische Bestimmung von
Trijodthyronin im Plasma. - Die diag-
nostische Bedeutung in einem Kropfsandemie-
gebiet.
Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) 996

- (44) GERDES, H.: Nebenwirkungen und Wirkungen der Lithium-Therapie beim Menschen im Bereich des Endocrinismus. Internist (Berl.) 14, (1973), 175
- (45) GERDES, H.: Was ist gesichert in der Therapie der Hyperthyreose? Internist 16, (1975), 557
- (46) GHARIB, H.: Triiodothyronine, Physiological and clinical Significance. Jama 227, (1974), 302
- (47) GHIONE, S., M. PELLEGRINI, G. BUZZIGOLI, A. CARPI, C. VALORI and L. DOMATO: Plasma and urinary -Catecholamine levels and Thyroid Activity in Relation to Cardiovascular Changes in Hyper- and Hypothyroids. Horm. Metab. Res. 6 (1974), 93
- (48) GILLQUIST, J., B. KARLBERG, R. SJÖDAHL and L. TEBLER: Preoperative Preatment of Hyperthyroidism. Acta Chir. Scand. 140, (1974), 23
- (49) GLAGOLEFF: Zitiert nach SITTE, H.
- (50) GLÄSER, A. und J. REICHMANN: Zur Klassifikation der epithelialen Schilddrüsen-geschwülste. Zschr. ärztl. Fortbild. 64, (1970), 1
- (51) GÖBEL, P., W. KLINGER, H. HORN und W. VOELTER: Über die biologische Wirkung eines Thyreotropin - "Releasing" - Hormons (TRM)-Derivates. Klin. Wschr. 52, (1974), 1128
- (52) GREENE, R.: Lymphadenoid change in the thyroid gland and its relation to postoperative Hypothyroidism. Mem. Soc. Endocr. 1, (1953), 16

- (53) GREENWALD, J.: Studies of Exophthalmic Goiter -
VI. Morbidity and Mortality in the
Netherlands, Switzerland, Norway
and Sweden.
J.Chron. Dis. 26, (1973), 719
- (54) GREER, M. A. and Y. GRIMM:
Changes in Thyroid Secretion
Produced by Inhibition of Jodotyrosine
Deiodinase.
Endocrinology 83, (1968), 406
- (55) GRIGORIEV, P. Ya., M.H. SAMOTEIKIN und R. V. KOROLEV:
Kliniko-morphologitscheskie
Sonostawlengie pri tekritscheskone
Sobje.
Arch. Path. 29, (1967), 55
- (56) GRIMM, S.:
Kernvolumenbestimmungen an den
Epithelzellen von Rattenschilddrüsen
während der Laktation und nach
Laktationshemmung.
Ingenieurarbeit aus dem Pathologischen
Institut Jena im Rahmen der Vertrags-
forschung mit dem VEB Jenapharm,
Abt. Exp. Pharmakologie, (1975)
- (57) HACKENBERG, K., D. REINWEIN und K. SCHEMMEL:
Rezidivhäufigkeit methimazolbehandelter
Hyperthyreosen und Suppressibilität
der Schilddrüse.
M.M.W. 115 (1973), 2216
- (58) HAID, H.:
Der Einfluß von Perchlorat, Jodat und
Jodid auf die Schilddrüse von
Lacerta muralis Laur.
Z.mikros.-anal. Forsch. Leipzig
83, (1971), 341

- (59) HALBERG, P., J. SIMONSEN, H.B. CHRISTENSEN, H. PEDERSEN,
J. WANSTRUP and O. WERDELIN:
Focal and diffuse Thyroiditis and
Thyroid Antibodies.
Acta path. microbiol. scandinav.
73, (1968), 49
- (60) HAMELMANN, H. und A. GRABIGER:
Ergebnisse der Strumaresektion bei
Hyperthyreose.
Münch. med. Wschr. 107, (1965), 2586
- (61) HANG:
Zitiert nach SITTE, H.
- (62) HAUPTMANN, E., J. GREPINKO, Z. PAPIC und Z. SKRABALO:
Punktatzytologie der Schilddrüse.
Funktionsdiagnostik (Referat).
Verhandlg. d. dt. Gesellsch. f. Pathologie
57. Tagung (1972)
- (63) HEDINGER, Chr., E. (Hrsg.):
Thyroid Cancer, UICC Monograph Series,
Vol. 12
Springer: Berlin, Heidelberg, New York
1969
- (64) HEDLEY, A.J., C.J. FLEMMING, M.I. CHESTERS, W. MICHIE
and J. CROOKS:
Surgical treatment of thyrotoxicosis.
Brit. med. J. 1, (1970), 519
- (65) HEIMANN, P.:
Atoxic and Toxic Goiter.
Acta chirurgica scandinavia
Supplementum (1962), 289
- (66) HEIMANN, P. and L.-B. SCHNÜRER:
Needle Biopsy of the Thyroid Gland.
Acta Chir. Scand. 128 (1964) 85

- (67) HELMKE, K. und K. FEDERLEIN:

Humorale Antikörper und celluläre Immunmechanismen bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen sowie ihre Beziehungen zum klinischen Einbildungsbild.

Klin. Wschr. 52, (1974), 578

- (68) HENNING

Zitiert nach SITTE, H.

- (69) HERRMANN, J., H. J. LEHR, H. J. KRÖLL; H. J. RUSCHE, K.H. RUDORFF und H.L. KRÜSKEMPER:

Exzersive periphere Konversion von Thyroxin (T_4) zu Trijodthyronin (T_3) in der Pathogenese der T_3 -Hyperthyreose. Dtsch.med.Wschr. 100, (1975), 2319

- (70) HERRMANN, J., H. J. RUSCHE, H.J. KRÖLL, K. H. RUDORFF und H. L. KRÜSKEMPER:

Trijodthyronin: Abnahme der Serumkonzentration mit zunehmendem Alter. Acta med.Wschr. 99 (1974), 2122

- (71) HERRMANN, M.:

Beitrag zur Histotopochemie der Schilddrüse des Meerschweinchens. Verh.anat. Ges. (Jena) 1964, 116

- (72) HESCH, R.-D.:

Pathophysiologie der Trijodthyroninproduktion.

Dtsch.med.Wschr. 99, (1974), 2649

- (73) HESCH, R.D., M. J. ... A. von zur MÜHLEN and D. EMRICH:

Triiodothyronine levels in Patients with Euthyroid Endocrine Exophthalmos and during Treatment of Thyrotoxicosis. Acta Endocrinologica 75, (1974), 514

- (74) HISADA, T.:

Clinico-Pathological Studies on Chronic Thyroiditis.

Acta Path. Jap. 18, (1968), 512

- (75) HÖFER, R.: Pathophysiologie der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 76, (1970), 754
- (76) HORN, K., T. RUHL and P.C. SCRIBA:
Semiontomatic method of the separation and determination of total triiodo-
thyronine and thyroxine in serum.
Z.Klin.Chem. 10 (1972), 99
- (77) HORST, W.: Strahlentherapie der Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod (J^{131}).
Der Internist, 1 (1960), 373
- (78) HORSTER, F. A.: Pathogenese und Klinik der endokrinen Ophthalmopathie.
Med. Klinik 62, (1967), 1
- (79) HORSTER, F.A.: Zur Pathophysiologie und Therapie der endokrinen Ophthalmopathie.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 76, (1970) 771
- (80) HORSTER, F.A., G. KLUSMANN und W. WILDMEISTER:
Der Kropf: eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik?
Dtsch.med.Wschr. 100, (1975), 8
- (81) HORSTER, F.A., H. SCHLEUSENER und K. SCHIMMELPFENNIG:
Die Bedeutung von thyreotropem Hormon (TSH), long-acting thyroid stimulator (LATS) und exophthalmusproduzierendem Faktor (EPF) bei verschiedenen Formen der Schilddrüsenüberfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 92 (1967), 673
- (82) HUECK, H.: Zur Frage des Parallelismus zwischen klinischem und histologischem Bild der Struma.
Arch.f.Kl.Chirg. 130, (1924), 78

- (83)/(84) JAKOB, F. and J. MONOD:
On the regulation of gene activity.
Cold Spr. Symp.quant. Biol. 26,
(1961), 193
Genetic regulatory mechanism in
the synthesis of proteins.
J. molec.Biol. 3, (1961), 318
- (85) JOLIN, T., G.MORRLALE de ESCOBER:
6-Propyl-2-thiouracil
vs. $KClO_4$ induced goiters.
Endokrinol. 83, (1968), 620
- (86) JORES, A. und NOWAKOWSKI:
Praktische Endokrinologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1964, 2. Auflage
- (87) JOSEPH, R., CANLORBE? P. und JOB, J.:
Les anomalies congenitales de l'
hormogenese thyroïdienne. Etude
clinique.
Presse mediale 70, (1962), 619
- (88) JÜRGENS, H.:
Heterogenität des "Thyreoides
stimulierenden Hormons".
Dissertation (1973), Berlin-West
- (89) KAMAROVSKAJA, R.P.: Der Einfluß verschiedener
Reserpindosen auf die Schilddrüsen-
funktion und die Merkaptothio-
wirkung
bei der Therapie der diffusen
toxischen Struma.
Sovjettskaja Med. 33, (1970), 114
- (90) KAMP, J.:
Die Interpretation des histologischen
Charakters eines größeren Kropf-
operationsmaterials an einem west-
deutschen Provinzkrankenhaus.
Dissertation (Düsseldorf), (1961)

- (91) KEMINGER, K.: Iatrogenic strumata.
Verhandlg. Dt.Ges.f.Pathol
56. Tagung (1972)
- (92) KEUDRICK, R.L, K. BALLS, and E. ROSE:
Treatment of Thyrotoxicosis with
1-methyl-2-mercaptoimidazol.
A.M.A.Arch.Int.med. 89, (1952), 368
- (93) KETTLER, L.-H.: Lehrbuch der speziellen Pathologie.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena
(1965), 1. Auflage
- (94) KIRKEGAARD, C., U. BIRK LAURIDSEN and J. NERUP:
Lithium and the Thyroid
The Lancet 24, (1973), 1210
- (95) KLEIN, E.: Proxis der Schilddrüsendiagnostik.
Zusammenfassende Richtlinien auf
Grund einer Konferenz von 26
deutschen Schilddrüsenexperten.
D.M.W. 98, (1973), 2362
- (96) KLEIN, E., J. KRACHT, H.L. KRÜSKEMPER, D. REINWEIN,
und P.C. SCRIBA:
Klassifikation der Schilddrüsen-
krankheiten.
Dtsch.med.Wschr. 98, (1973), 2249
- (97) KÖNIG, M.P.: Was versteht man unter Kretinismus?
Oberdisse K. u. E. Klein: Fort-
schritte der Schilddrüsenforschung.
Internationales Symposium über
Schilddrüse und Jodstoffwechsel,
27. u. 28. Oktober 1971 in Düssel-
dorf, Georg Thieme, 1972

- (98) KRACHT, U. und H.-W. BANSI:
Über die spezifische Wirkung des
Methylthiouracils auf die Schild-
drüsenstruktur bei Thyreotoxikosen.
Zeitschr.f.klini.Med. 148, (1951)
225
- (99) KREUTZMANN, H.:
Der Hormonjodgehalt des Serums (T_3, T_4)
bei Hyperthyreose und seine Beziehungen
zu klinischen Befunden.
Hamburg (1973), Diss.
- (100) KROON, D.B.:
Formation of Intrafollicular follicles
in the thyroid gland of the hamster as
a result of administration of thioura-
cil derivatives.
Acta endocrinol. 8, (1951), 343
- (101) LABHART, A.:
Klinik innerer Sekretion.
Springer· Berlin, Heidelberg, New York
1971
- (102) LANGE, M. J.:
Thyroid swellings.
The Practitioner 212, (1974), 193
- (103) LARSEN, P. R.:
Serum Triiodothyronin, Thyroxine and
Thyrotropin during hyperthyroid,
hypothyroid, and recovery-phases of
subacute nausuppurative thyroiditis.
Metabolism, 23, (1974), 467
- (104) LEHR, H.J., H. WERNER, K. H. RUDORFF und J. HERRMANN:
 T_3 -Thyrottoxikose bei einem drei-
jährigem Kind.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 1406
- (105) LEITER, G.:
Korrelationsstatistische Untersuchungen
verschiedener Parameter der Schild-
drüsenfunktion unter besonderer Be-
rücksichtigung der Achilles-Sehnen-
Reflexzeit.
Dissertation Mainz, 1972

- (106) LEMARCHAND-BERAUD, TH., A. VANNOTTI, M. GRIESSEN:
Etiologie de l' Hyperthyreose.
Schw.Med.Wschr. 97, (1967), 1342
- (107) LEONHARDT, K.-F.: Pharmakodynamische Aspekte der
Lithium-Therapie.
Dtsch. med. Wschr. 99, (1974), 715
- (108) LIETZ, H.: Die Formen der Thyreoiditis.
Dtsch.med.Wschr. 99, (1974), 1659
- (109) LJUNGBERG, O. and J.-F. DYMLING:
Pathogenesis of c-cell neoplasia
in thyroid gland.
Acta path. microbiol. scand Section A
80, (1972), 557
- (110) LÖW, O, G. MACHNIK und E. VOGEL:
Quantifizierung von Strukturbestand-
teilen der Schilddrüse unter normalen,
pathologischen und experimentellen Be-
dingungen.
Gemeinsame Jahrestagung der Gesellschaft
für Pathophysiologie der DDR und der
Gesellschaft für Endokrinologie und Stoß-
wechselkrankheiten der DDR,
Zinnowitz (1975)
- (111) LÖW, O., and K. J. STILLER:
Studies on quantitative morphology.
Exp. Path. 8, (1973), 371
- (112) LUDEWIG, R.: Wirkungsweise autothyreoidaler Sub-
stanzen.
Dtsch. Ges.Wesen 15 (1960)
- (113) MACHNIK, G., O. LÖW und H. KUNZMANN:
Zum Verhalten des peritrachealen Binde-
gewebes bei Struma nodosa.
Zschr.Allg. Path. 117, (1973), 353

- (114) MACHNIK, G. und W. VOGEL:
Zur Pathogenese der Trachealstenose
bei retrosternalen Knotenkröpfen.
Z.f.Chirg. 91, (1966), 1729
- (115) MATSUMOTO, M.:
Altersbedingter Unterschied des
chirurgischen Schilddrüsenmalig-
noms.
Yonago Acta medica 17, (1973), 169
- (116) MENG, W.:
Schilddrüsenenerkrankungen
Pathophysiologie - Diagnostik -
Therapie
VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1974)
- (117) MERTZ, D.P.:
Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen
in Kropfendemiegebieten.
DMW 10, (1968)
- (118) MERTZ, D.P. und K. TOMARAS:
Spontanrückgang der Kropfendemie
in Südbaden im vergangenen Jahrzehnt.
DMW 100 (1975), 1423
- (119) MIGHORST, J.C.A.:
Über den Zusammenhang zwischen
Schilddrüsenaktivität und Intensität
des Stoffwechsels bei Hähnen.
Institut für vergleichende Physiologie
und Inst. f. Z., Abt. f. Endokrinologie,
Utrecht
Acta endocrinol. 8, (1951), 97
- (120) NAGATAKI, S., H. UCHIMURA, J. MASUYAMA, K. NAKAO and
K. ITO:
Triiodothyronine and thyroxine in
thyroid glands of euthyroid Japanese
subjects.
J. clin. Endocr. 35, (1972), 18
- (121) NERACHER, H. und Chr. HEDINGER:
Klassifizierung der Schilddrüsenmalig-
nome nach der Nomenklatur der WHO
1974 (1. Teil).
Schweiz.med.Wschr. 105, (1975), 1000

- (122) NERACHER, H. und Chr. HEDINGER:
Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974 (2. Teil).
Schweiz.med.Wschr. 109 (1975), 1052
- (123) NEUMANN, K.:
Die Morphokinetik der Schilddrüse.
VEB Gustav Fischer Verlag,
Stuttgart, 1963
- (124) NITSCHKE, U.:
Thyreoidin ist durch Kombinationspräparate aus synthetischen Schilddrüsenhormonen zu ersetzen!
medicamentum 14/1973, 325
- (125) NOGAI, K.:
Morphometrische Untersuchungen über altersabhängige Veränderungen an der menschlichen Schilddrüse.
Diss. 1972, Berlin-West.
- (126) OBERDISSE, K.:
Die Behandlung der Hyperthyreose.
Internist (Berl.) 4, (1962), 305
- (127) OBERDINE, K. und E. KLEIN:
Die Krankheiten der Schilddrüse.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
- (128) OPPENHEIMER, J.-H.:
Interaction of drugs with thyroid hormone binding sites.
Annales of the New York Academy of Sciences 226 (1973), 333
- (129) OPPENHEIMER, J.-H., H. L. SCHWARZ; D. H. KOERNER and M. I. SURKS:
Nuclear receptor sites of T_3 in rat liver.
J. clin. Invest. 52 (1973), 620
- (130) OPPENHEIMER, J.H., H.L. SCHWARTZ and M.I. SURKS:
Propylthiouracil inhibits the conversion of L-thyroxine to L-triiodothyronine: an explanation of the antithyroxine

effects of propylthiouracil and evidence supporting the concept that triiodothyronine is the active thyroid hormone.

J. clin. Invest. 51 (1972), 2493

(131) ORATOR, V. und H. SCHLEUSSING:

Schilddrüse und Kropf am Niederrhein. Morphologische, chemische, klinische und vergleichend-geographische Untersuchungen.

G.-Fischer-Verlag Jena (1931)

(132) PALKOVITS, M.:

Quantitativ-histologische Methoden in Verbindung mit der Schilddrüse und ihre vergleichende Bewertung. Endokrinologie 45, (1963), 227

(133) PALKOVITS, M., E. CZEIZEL und I. PALKOVICH:

Quantitative histologische Untersuchung bezüglich der Wirkung von Oestrogenen auf die Schilddrüse von Ratten.

Endokrinologie 52, (1967), 232

(134) PASCHOLD, K.:

Erfahrungen und Ergebnisse unserer Kropfoperationen aus den Jahren 1935 - 1954)

Zbl. f. Chirg. 80, (1955), 887

(135) PATEL, Y. C., P. C. D. PMAROH, R.W. HORNABROOK,

B. S. HETZEL:

Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid-stimulating hormone in endemic goiter. A comparison of goitrous and nongoitrous subjects in New Guinea.

J. clin. Endocr. 37 (1973), 783

(136) PFLÜGER, H.:

Die geographische Verbreitung des Kropfes in Europa.

Dtsch. Arch. f. kl. Med. 180, (1937) 2

- (137) FICHOTKA, J.: Die Morphogenese der Schilddrüsen-
veränderungen während der Anpassung
an niedrigere Umgebungstemperaturen.
Pathol. Institut Freiburg
Beitr. pathol. Anat. von F. Buchner
Bd. 113, G.-Fischer Stuttgart
(1953)
- (138) POUSSEL, G., J. BRIERE, F. BERTHEZENE, J. TOURNAIRE et
M. DEYIC: Myxoendime a. lithitum.
Etude clinique et physiopathologique
à propos de deux observations.
Annales d' Endocrinologie, Paris
34, (1973), 549
- (139) ROSENHORST, G. und L. KRIEGLER:
Zur Diagnose und Therapie von
Schilddrüsentumoren mit langem
Klinischen Verlauf.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 533
- (140) RAWSON, R.W. and P. STARR:
Direct measurement of height of
thyroid epithelium.
Arch. Internal. Med. 61 (1938) 726
- (141) REDETZKY, H. und H. THIELE:
Endokrinologie.
Schriftenreihe der Ärztlichen
Fortbildung, VEB Verl. Volk und
Gesundheit, Berlin 1968
- (142) REINWEIN, D., D. SCHAPS, H. BERGER, H. HACKENBERG,
F.A..HORSTER, E. KLEIN, A. von der MÜHLEN, R. U. WENDT
und W. WILDMEISTER: Hypothyreoserisiko nach fraktio-
nierter Radiojodtherapie.
DMW. 98 (1973), 1789

- (143) REVENO, W. S. and H. ROSENBAUM:
Treatment of hyperthyroidism with
1-methyl-2-mercaptoimidazole.
J.A.M.A. 143 (1950), 1407
- (144) RICCOBANA, G.: Die endemische Struma in Tirol.
Acta Endocrinologica 55 (1967), 545
- (145) RICHTER, H., G. SCHNEIDER und D. STRANGFELD:
Ist Thyreoidin ersetzbar?
medicamentum 14 (1973), 38
- (146) RIVIERE, R., D. COMAR, G.F. CAMUZZINI, M. GIRARDI
and C. KELLSMOMU: Advances in thyroid research.
Verlag Wiander Med. Akad. Wien,
1971, 511
- (147) ROBILLET, F. und K. J. STILLER:
Mit ¹³¹J untersuchte Schilddrüsen-
funktion des Wellensittichs
(Melopsittacus undulatus) im Ver-
gleich mit Autoradiographie und
Morphologie.
Arch. exper. Verb.med. 26, (1972)
875
- (148) ROBILLET, F. und K. J. STILLER:
Vergleich von Funktion und Morphologie
der Schilddrüse des Wellensittichs
(Melopsittacus undulatus).
Anat. Anz. 132, (1972), 401
- (149) ROBILLET, F., K. J. STILLER und G. MACHNIK:
Zeitliche Zusammenhänge zwischen
Stoffwechselreaktionen und Epithelzell-
veränderungen der Schilddrüse.
Z.mikrosk.-anat. Forsch. Leipzig
86 (1972), 343
- (150) ROSENFELD, L.: Free thyroxine index.
American J. Clin. Path. 61 (1974)
118

- (151) SAARENMAA, E.: The systematics of the disease of the thyroid gland in clinical surgery. Acta chir. scand Supplementum 3 (1963) 1
- (152) SAMPSON, R., Ch. R. KEY, C. R. BUNCHEER and S. JIJIMA: Smallest forms of papillary carcinoma of the thyroid. Arch. Path. 91, (1971), 334
- (153) SCHARE, J.H.: Morphologische Veränderungen an der Rattenschilddrüse nach Beeinflussung durch MTU, p-Hydroxypropiofenon, Dijodthyrosin und Alloxan einzeln und in Kombination. Exp. Path. 1, (1967), 3
- (154) SCHILLER, R.: Wert der Achillessehnenreflexzeit für Diagnostik und Verlaufskontrolle nach Radiojodbehandlung hyperthyreoter Patienten und zur Beurteilung der Wirkung von Psychopharmaka in der Intervalltherapie. Dissertation Berlin-West (1972)
- (155) SCHNEIDER, C., STEPHAN, G. und M. SUWELACK: Über das Hyperthyreose-Risiko bei iatrogenen Jodzufuhr. Dtsch.med.Wschr. 94 (1969), 2631
- (156) SCHNEIDER, G.: Labordiagnostik der Schilddrüse. Schriftenreihe der Ärztlichen Fortbildung VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1968
- (157) SCHWARZMANN, E. und M. QUAST: Betrachtungen zur Phenylbutazon-Struma. Dtsch.Ges.Wesen 28 (1973) 1417

- (158) SCRIBA, P. C.: Fehler in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.
Die Med. Wch. 24 (1973) 1977
- (159) SCRIBA, P. C.: Epidemiologische Einteilung der endemischen Struma.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 299
- (160) SEIBEL, S.: Untersuchungen zur formalen Pathogenese der Funktionshyperplasie in der Schilddrüse mit Propylthiouracil behandelter Mastkühen.
Diss. 1973 Berlin-West
- (161) SEIFERT, G.: Ultrastrukturpathologie der Schilddrüse und Schilddrüsenchirurgie.
Dtsch.med. Wschr. 97 (1972) 1431
- (162) SHAMBAUGH, G. E., R. SEED and A. KORN: Airway obstruction in substernal goiter, clinical and therapeutic implications.
J. Chron. Dis. 26 (1973) 737
- (163) SITTE, H.: Morphometrische Untersuchungen an der Zelle.
In: Quantitative Methode in der Morphologie.
Berlin - Heidelberg - New York: Springer Verlag 1967, 165 - 198
- (164) ŠMEJKAL, V., J. SOMMER und E. ŠMEJKALOVA: Über den praktischen Wert der Aspirationsbiopsie der cystischen Schilddrüsenknoten.
Endokrinologie 61 (1973) 312
- (165) STEINHÄUSER, J.: Statistische Auswertung operativ gewonnenen Schilddrüsenmaterials der Jahre 1952 - 1957.
Dissert. Duisburg (1961)

- (166) STEWART, J. C., G. I. VIDOR, I. H. BUTTIFIELD:et al.:
Thyreoidin ist durch Kombinations-
präparate aus synthetischen Schilddrüsenhormonen zu ersetzen!
Aust. NZ. J. Med. 1 (1971) 203
- (167) STONE, Ch. T. jr., J.H. CHILDERS, J. E. JOHNSON and
I. V. EPSTEIN: Pre-operative use of, and histological
changes produced by tapazole.
Texas Reports Biology Medicine
9 (1951), 815
- (168) STAUSS, V. E.: Gefahr für die Schilddrüse.
Bild der Wissenschaft 12 (1975) 62
(wissenschaftl. Beratung:Prof.Dr.med.
P. Pfannenstiel)
- (169) SUNDERMANN, A. und U. NITSCHKE:
Erkrankungen des endokrinen Systems.
Lehrbuch der Inneren Medizin Bd. III
von A. Sundermann, 3. Auflage
VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 1971
- (170) SURKS, M.I., A. R. SCHADLOW, J. M. STOCK und J. H.
OPPENHEIMER: Determination of iodothyronine
absorption and conversion of L-T₄
and L-T₃ using turnover rate techniques.
J. clin. Invest. 52 (1973) 805
- (171) SZAUTO, L. und Alice L. REVIEZKY:
Weitere Daten über die Wirkung des
synthetischen "Thyreotrop releasing factor"
auf die Synthese und den Abbau des
Schilddrüsenhormons bei Ratten.
Endokrinologie 63 (1974) 98

- (172) TALA, P.: Histoquantitative studies on the effect of thyrotropin and thyroxin on the morphology of the thyroid gland, with special reference to standardisation of the thyrotropic hormone. Acta Endocrinol. 10, Suppl. 9 (1952) 49
- (173) TAYLOR, N., M. TEIDELBAUM and A. LARGE: Treatment of thyrotoxicosis with methinazol. An. J. M. Sc. 222 (1951) 138
- (174) THOMAS, O. und R. BOLLMANN: Zur kausalen Pathogenese und Morphologie der Schilddrüsentumoren bei der Ratte. Z. Krebsforsch. 81, (1974) 243
- (175) THOMAS, C. F. jr.: Thyroid cancer: clinical aspects. In: The thyroid, Harper und Row Publ. New York 1971
- (176) TOUJAS, L. et J. GUELFI: Sur l'ultrastructure de la glande thyroïde humaine. Z. Zellforsch. 94 (1969) 118
- (177) UTGENANN, U., D. SCHÜTTE: Das Vorkommen und die Bedeutung von Autoantikörpern bei der Hyperthyreose. Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974) 12
- (178) UTIGER, R. D.: Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. J. clin. Invest. 44 (1965) 1277
- (179) VAGANAKIS, A.G., D.A. KOUTRAS, A. BURGER, B. MALAMOS, S.H. INGBAR and L. E. BRAUERMAN: Studies of serum triiodothyronine, thyroxin and thyrotropin concentrations in endemic goiter in Greece. J. clin. Endocr. 37 (1973) 485

- (180) VENTZ, M., W. MENG und E. MÄNNCHEN:
Das autonome Adenom der Schilddrüse.
Dtsch. Ges. Wesen 29 (1974) 155
- (181) VOGEL, E.:
Funktionelle und morphologische
Aspekte der hyperthyreoten endemi-
schen Struma aus dem Einzugsgebiet
der chirurgischen Abteilung Bad
Liebenstein der KGE Bad Salzungen.
Diplomarbeit (1974) Jena
- (182) VOGEL, N.:
Zur Restitution der Trachealstenose
nach Strumaresektion.
Zbl. f. Chrg. 91 (1966) 1912
- (183) von ALBERTINI, A.:
Geschwülste der Schilddrüse.
In: Histologische Geschwulstdiagnostik
G. Thieme-Verlag Stuttgart (1955) 339
- (184) von zur MÜHLEN, A., D. EMRICH, R. D. HESCH und J.
KÖBBERLING:
Untersuchungen über die Beein-
flussung der Thyreotropin-Inkretion
beim Menschen.
Acta endocrinolog. (Kbh) 8 (1971) 669
- (185) von zur MÜHLEN, A., R. D. HESCH und J. KÖBBERLING:
Neue Aspekte in der Schilddrüsen-
diagnostik.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1504
- (186) VASBERG, H., M. HRUBESCH, K. BÖCKEL und H. WAGNER:
Die Bedeutung der Serum-TSH-Best m-
nung für die Diagnostik der Schil-
drüsenfunktionsstörungen.
Med. Welt 22 (N.F.) (1971) 1881
- (187) VOUGHT, R. L., W. T. LONDON and G. E. T. STEBBING:
Endemic goiter in Northern Virginia.
J. Clin. Endocr. 27 (1967) 1381

- (188) WAGNER, H., M. HRUBESCH, K. BÖCKEL, H. VASBERG und
G. JUNGE-HÜLSING; TSH-Spiegel im Serum bei Gesunden
und Patienten mit Schilddrüsen-
funktionsstörungen vor und nach
intravenöser Gabe von syntheti-
schem Thyreotropin-Releasing-Hormon.
Med. Welt 22 (N.F.) (1971) 1883
- (189) WALTHARDT, B.: Spezielle pathologische Anatomie.
Bd. 4
In: Doerr, Seifert, Uehlinger:
Die Schilddrüse,
Berlin-Heidelberg, New York, Springer-
Verlag 1969
- (190) WARREN, S. and W. A. MEISSNER:
Tumors of the thyroid gland.
In: Atlas of tumor pathology.
Armed Forces Institute of Pathology
(1953)
- (191) WARTOFSKY, L.: Low remission after therapy for graves
disease.
Jama 226 (1973) 1083
- (192) WEARER, D.R., S.D. DEODHAR und J.B. HAZARD:
A characterization of focal lymphocytic
thyroiditis.
Cleveland Clin. Quart. 33 (1966) 59
- (193) WEGELIN, C.: Schilddrüse
In: Henke-Lubarsch, Handbuch der
speziellen pathologischen Anatomie
und Histologie
J. Springer-Verlag, Berlin Bd. 8 (1926)
- (194) WEIBEL, E.R.: Selection of the best method in
stereology.
J. of Microscopy, 100 (1974) 261

- (195) WELBOURN, R.B. und R. A. SELLWOOD:
Das endokrine System.
In: Wissenschaftliche Grundlagen der
operativen Medizin
Dtsch. Ausgabe von Prof.Dr.W.Irmer und
Prof.Dr.L. Koslowski
F.K. Schattauer Verlag Stuttg.-N.York
(1972)
- (196) WENDT, F.:
Chirurgische Therapie der Hyperthyreose.
In: Schriftenreihe der Ärztlichen Fort-
bildung, VEB Verl. Volk und
Gesundheit, Berlin 1968
- (197) WENZEL, K.W., H. MEINHOLD und K. OEFF:
Neue Aspekte der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen: Serum-Trijodthyronin
unter Substitutionstherapie.
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 705
- (198) WENZEL, K.W., H. MEINHOLD, M. RAFFENBERG, F. ADLKOFER und
H. SCHLEUSENER: Classification of hypothyroidism in
evaluating patients after radioiodine
therapy by serum cholesterol, T_3 -uptake.
Total T_4 , FT_4 -Index, total T_3 , basal TSH
and TRH-test.
Europ. J. clin. Invest. 4 (1974) 141
- (199) WERNER, S.C.: Classification of the eye changes of
Graves' disease.
J. clin. Endocr. 29 (1969) 982
- (200) WERNER, U. und H. GERSCHNER:
Die Vorbereitung hyperthyreoter Patienten
auf die Operation.
Z.ärztl. Fortbild. 69 (1975) 531
- (201) WHO Monograph Series No. 44:
Endemic Goiter, Geneva 1960

- (202) WILDMEISTER, W. und F. A. HORSTER:

Die Wirkung von synthetischem Thyreotropin Releasing Hormone auf die Entwicklung eines experimentellen Exophthalmus beim Goldfisch.
Acta Endocrinologica 68 (1971) 363

- (203) WINAND, R.J. und L. KOHN:

Relationship of thyrotropin to exophthalmic-producing substance.
J. Biol. Chem. 245, 5 (1970)
J. Biol. Chem. 246, 21 (1971)

- (204) WINTER, K.:

Schriftenreihe der Akademie für Ärztliche Fortbildung der DDR "Untersuchungen zur Morbidität in der DDR. eine prognostisch orientierte Studie". von: A. Keck, H. Redetzky, H. Thiele K. Winter.
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1974

- (205) YAGAWA, K.:

Histopathological study of thyroiditis - special reference to its classification-.
Acta Path. Jap. 18 (1968) 491

- (206) YOUNG, R. J., J. SWANSON BECK and W. MICHIE:

The predictive value of histometry of thyroid tissue in antipating hypothyroidism after subtotal thyroidectomy for primary thyrotoxicosis.
J. clin. Path. 28 (1975) 94

- (207) ZIMMERMANN, H.-D. und D. EMRICH:

Experimenteller Beitrag zur Frage der Korrelation von Schilddrüsenmorphologie und -funktion bei der Ratte.
54. Tg. d. dtsh. Ges.f. Pathol. (1970) 367

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. sc. med. F. Bolok für die Überlassung des Themas zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. sc. med. G. Machnik für die jederzeit gewährte Hilfe und Unterstützung sowie Herrn Dr. rer. nat. O. Löw für zahlreiche Ratschläge bei der Fertigstellung der Arbeit.

Auch möchte ich meinem Vater, Chefarzt Dr. med. N. Vogel für die Überlassung der Krankenblätter sowie für vielfältige Hinweise herzlich danken.

Weiterhin danke ich sehr Fräulein J. Elster für die ständige Hilfsbereitschaft bei der Anfertigung der fotografischen Abbildungen.

Hiermit gebe ich die eidesstattliche Versicherung
ab, die hier vorliegende Arbeit selbständig und
ohne unerlaubte Hilfe unter Angabe der ver-
wendeten Literatur angefertigt zu haben.

Lebenslauf

Am 21. August 1946 wurde ich als zweites Kind des Arztes Dr. med. Norbert Vogel und seiner Ehefrau Gertraude Vogel, geb. Steudel, in Greiz geboren.

In Bad Liebenstein besuchte ich die Grundschule und die Erweiterte Oberschule, an der ich im Sommer 1965 das Abitur sowie den Facharbeiterbrief als Feldebauer ablegte.

Nach einem praktischen Jahr als pflegerische Hilfskraft am Krankenhaus Bad Liebenstein begann ich 1966 an der Karl-Marx-Universität Leipzig das Studium der Medizin, das ich nach einem Studienwechsel 1969 an der Friedrich-Schiller-Universität Jena dort weiter fortsetzte und am 27. Juli 1973 die Approbation als Arzt erhielt.

Während meiner Tätigkeit als Assistenzarzt am Pathologischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena schloß ich 1974 meine Diplomarbeit ab und bin seit Herbst 1974 in Ausbildung zum Facharzt für Urologie an der Urologischen Universitätsklinik Jena tätig.

